Volumen XXI
Número 3, 2026
ISSN: 1577-8843

www.kranion.es

Indexada en: EMBASE/Excerpta Medica, DOAJ, EBSCO Essentials™ y MEDXPLORA

DIRECCIÓN

David Ezpeleta

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

Ana Fernández-Arcos

Elena Ameyugo-Fernández del Campo

Alba López-Bravo

Lázaro R. Bruceta

Cristian Colomé-Pérez

Arletty M. Ávila

Alfredo Puy-Núñez

Síguenos en X
@RKranion

PERMANYER
www.permanyer.com

Kranion

25 AÑOS



Artículos de revisión

Jet lag social y desigualdades en el sueño: implicaciones en neurología 93
Ana Fernández-Arcos

Somnolencia diurna excesiva: causas, evaluación diagnóstica y tratamiento 106
Elena Ameyugo-Fernández del Campo

Migraña en hombres 116
Alba López-Bravo

Nexopatías: perspectivas conectómicas en la enfermedad de Alzheimer y las ataxias cerebelosas 122
Lázaro R. Bruceta, Cristian Colomé-Pérez y Arletty M. Ávila

Neurohumanidades

¿Fue el castigo de Loki una neuralgia del trigémino? 132
Alfredo Puy-Núñez

Lilly | ORGANON

Emgality®

galcanezumab inyectable

ALTA PERSISTENCIA A LOS 12 MESES[1,2]

EXPERIENCIA EN VIDA REAL

- EFECTIVIDAD EN LA REDUCCIÓN DE LOS DM DESDE EL 1ER MES Y SOSTENIDA DURANTE LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO[3a]
- EVENTOS ADVERSOS POCO FRECUENTES Y DE CARÁCTER LEVE[3,a]
- ALTAS TASAS DE ADHERENCIA[2b]

Mejora en la calidad de vida de los pacientes con migraña[4]



Los pilares de la persistencia que marcan la diferencia

REFERENCIAS. 1. Pozo-Rosich P, et al. Real-world experience of galcanezumab in the prevention of migraine in Spain: a systematic literature review. Front. Neurol (2024). 15:1502475. **2.** Takeshima T et al. Real world treatment patterns and unmet needs of migraine preventive treatments in Japan: JMDC claims analysis. Curr Med Res Op 2025 Aug;41(8):1559-1571, **3.** Fernández-Bravo- Rodrigo J, et al. Real-world effectiveness and safety of galcanezumab for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. Headache. 2026 Jan;66(1):262-277. **4.** Ray JC, et al. Twelve-month efficacy of CGRP monoclonal antibodies and predictive value of short-term response: results of an Australian multicentre study. BMJ Neurol Open. 2024;6:e000547.

DISEÑOS DE ESTUDIO. a. Fernández-Bravo-Rodrigo J, et al. Headache 2025: Meta-análisis en vida real de 36 estudios observacionales con 3.859 pacientes con migraña tratados con galcanezumab, evaluando eficacia y seguridad mediante DMM, DCM, tasas de respuesta, HIT-6, MIDAS, NDM, AMI, PI y el perfil de seguridad. **b. Takeshima T, et al. Curr Med Res Opin 2025:** Estudio de cohorte retrospectivo en vida real basado en los datos JMDC (Japón) con 16.030 pacientes con migraña (12.750 en preventivos orales y 3.280 en mAbs anti-CGRP). Evaluó patrones de uso y necesidades no cubiertas, persistencia, cambio de tratamiento y adherencia (PDC ≥0,8) a los 3, 6 y 12 meses tras la introducción de los mAbs anti-CGRP.

ABREVIATURAS. EA: eventos adversos; **DM:** días de migraña; **DMM:** días de migraña al mes; **DCM:** días de cefalea al mes; **HIT-6:** *Headache Impact Test-6*; **MIDAS:** *Migraine Disability Assessment*; **NDM:** número de días de migraña; **AMI:** *Acute Medication Intake*; **PI:** *Pain Intensity*; **mAb:** anticuerpo monoclonal; **CGRP:** péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

EMGALITY® está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes. La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga inicial de 240 mg.

EMGALITY® 120 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada. P.V.P.-IVA: 520,95 € .

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Indicación de **EMGALITY®** financiada: pacientes con ≥ 8 días de migraña/mes y ≥ 3 fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.

CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA DE EMGALITY®

Lilly | ORGANON

ES-EMG-110130 (10/2026) © Organon. Todos los derechos reservados. EMGALITY, LILLY y el logotipo de LILLY son marcas comerciales registradas de Eli Lilly and Company. ORGANON y el logotipo de ORGANON son marcas comerciales registradas de N.V. Organon

ORGANON

Maxalt® (rizatriptán)

Maxalt® Max 10 mg (rizatriptán)

Alivio de la cefalea a los 30 minutos[1,2]

MAXALT® MAX evita las **náuseas** y **vómitos** asociados a la ingesta de **comprimidos** con líquidos[2]

Una opción de tratamiento durante:[1,2]

Embarazo*

Lactancia#



*En casos clínicamente necesarios, se puede considerar el uso de rizatriptán durante el primer trimestre de embarazo. Hay datos limitados en relación al uso en el segundo y tercer trimestre.
#Rizatriptán se excreta en baja concentración en la leche materna. Se debe tener cuidado al administrar rizatriptán a madres que estén en periodo de lactancia. La exposición del lactante se puede minimizar evitando la lactancia durante 12 horas tras la administración de rizatriptán.

REFERENCIAS. 1. Ficha técnica MAXALT® MAX 10 mg liofilizado oral. **2.** Ficha técnica MAXALT® MAX 10mg liofilizado oral.

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD DE MAXALT® Y MAXALT® MAX. Indicaciones terapéuticas: Tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura en adultos. **Algunas de las contraindicaciones son:** Administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), insuficiencia hepática o renal grave, pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio, Hipertensión grave o no tratada. Enfermedad arterial Coronaria establecida, signos y síntomas de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal. Enfermedad vascular periférica. Uso concomitante de rizatriptán y ergotamina o sus derivados. Reacciones adversas más frecuentes: mareo, somnolencia y astenia/fatiga.

MAXALT® 10 mg, 6 comprimidos: P.V.P.-IVA: 26,40 €. **MAXALT® MAX 10 mg, 2 liofilizados orales:** P.V.P.-IVA: 8,80 €. **MAXALT® MAX 10 mg, 6 liofilizados orales:** P.V.P.-IVA: 26,40 €.

Con receta - Medicamento financiado por el S.N.S.

CONSULTA LA FICHA TÉCNICA DE MAXALT®

CONSULTA LA FICHA TÉCNICA DE MAXALT® MAX

ORGANON
Organon Salud S.L. Paseo de la Castellana, 77 - 28046 Madrid
Copyright 2026 Grupo Organon
Todos los derechos reservados
ES-MXT-115221 (Creado: octubre 2026)

Lilly | ORGANON

Emgality®
galcanezumab inyectable

La seguridad de EMGALITY®, uno de los pilares de su persistencia a los 12 meses[1]

En una revisión sistemática de evidencia en vida real (RWE) de **EMGALITY®**:[1]

- Revisión sistemática publicada en 2024.
- Realizada por investigadores españoles siguiendo los criterios PRISMA y Cochrane.
- Incluyó 29 publicaciones con datos de 2.592 pacientes adultos con migraña tratados con **EMGALITY®** en España.
- Evaluó efectividad, seguridad, persistencia y patrones de utilización en práctica clínica habitual.

1. EMGALITY® presentó un **perfil de seguridad favorable** en práctica clínica habitual en España[1]

Menos del **7%** de los pacientes que discontinuaron lo hicieron por efectos adversos[1]

2. No se reportaron EA graves en los estudios incluidos[1]

3. La mayoría de **EA** fueron **leves** y **transitorios**[1]



Seguridad contrastada en vida real de EMGALITY®:
los EA motivaron menos del 7 % de los abandonos[1]

Volumen XXI
Número 3, 2026
ISSN: 1577-8843

www.kranion.es
Indexada en: EMBASE/Excerpta Medica, DOAJ, EBSCO Essentials™ y MEDXPLORA

Kranion

25 AÑOS

Dirección

David Ezpeleta
Instituto de Neurociencias Vithas en Madrid
Hospital San Juan de Dios, Pamplona

Comité editorial

Mª José Abenza
Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid

Luis Carlos Álvaro González
Hospital Universitario Basurto, Bilbao

Manolo Arias
Complexo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela

Rafael Arroyo
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón

Robert Belvís Nieto
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Enrique Botia Paniagua
Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan

Javier Carod Artal
Raigmore Hospital-NHS Highlands, Inverness, UK

Antonio Cruz Culebras
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Fernando de Castro Soubriet
Instituto Cajal-CSIC, Madrid

Samuel Díaz Insa
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Elena Erro
Hospital Universitario de Navarra, Pamplona

David García Azorín
Hospital Clínico Universitario, Valladolid

Silvia Gil Navarro
Centro Asistencial Emili Mira, Santa Coloma de Gramenet

Francisco Gilo Arrojo
Hospital Nuestra Señora del Rosario, Madrid

Jordi González Menacho
Hospital Universitari Sant Joan, Reus

Ángel Guerrero
Hospital Clínico Universitario, Valladolid

Mariana H.G. Monje
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

Martín L. Vargas
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Germán Latorre González
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada

Laura Lillo Triguero
Hospital Ruber Internacional, Madrid

Alba López Bravo
Hospital Reina Sofía, Tudela de Navarra

Antonio Martínez Salio
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Ane Mínguez Olaondo
Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

Albert Molins
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona

Inmaculada Navas Vinagre
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Javier Pagonabarraga
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Juan Antonio Pareja
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón

Hernando Pérez Díaz
Centro de Neurología Avanzada, Sevilla-Málaga

Jesús Porta Etessam
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Juan José Poza
Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

Joan Prat
Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Alberto Rábano
Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

José Mª Ramírez Moreno
Facultad de Medicina y Ciencias Médicas, Universidad de Extremadura

Xiana Rodríguez Osorio
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Juan José Ruiz Ezquerro
Complejo Asistencial de Zamora

Jaime S. Rodríguez Vico
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Mª Sagrario Manzano Palomo
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Álvaro Sánchez Ferro
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Sonia Santos Lasaosa
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Tomás Segura
Hospital General Universitario de Albacete

Pedro Serrano
Hospital Regional Universitario de Málaga

Mª Jesús Sobrido
Hospital Clínico Universitario, A Coruña

César Tabernero
Hospital General de Segovia

Carlos Tejero Juste
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Alberto Villarejo
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

PERMANYER
www.permanyer.com

© 2026 P. Permanyer

Mallorca, 310
08037 Barcelona, España
permanyer@permanyer.com

PERMANYER
www.permanyer.com

www.permanyer.com

Impreso en papel totalmente libre de cloro

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 1577-8843
Dep. Legal: B-27.045-2001
Ref.: 1731AMAD262

Soporte válido

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-1762792/2026 – 11-06-2026

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Kranion es una revista *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.

Kranion

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Jet lag social y desigualdades en el sueño: implicaciones en neurología

Social jet lag and inequalities in sleep: implications for neurology

Ana Fernández-Arcos

Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC), Fundación Pasqual Maragall; IMIM (Institut de Recerca Hospital del Mar). Barcelona, España

Resumen

El sueño es un pilar fundamental para la salud que depende de factores más allá de las decisiones individuales y de unos buenos hábitos de sueño. La oportunidad de dormir según parámetros establecidos se ve comprometida por factores que modulan nuestra trayectoria vital. En ese sentido, el jet lag social es un marcador de la falta de sincronía entre nuestro reloj biológico y el reloj social. Estas diferencias, determinadas en parte por desigualdades en la oportunidad de dormir asociadas a factores socioeconómicos, impactan no solo en la calidad de vida, sino también en el diagnóstico, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes neurológicos. Esta revisión analiza la relación entre el nivel socioeconómico y los parámetros de sueño, los factores mediadores implicados y los mecanismos subyacentes, con especial atención a su relevancia en la salud cerebral. Además, se destacan las implicaciones clínicas del reconocimiento en la práctica neurológica. Reconocer posibles alteraciones de sueño mediante la anamnesis y contextualizarlas en las características individuales incluyendo los condicionantes socioeconómicos permite una atención neurológica más precisa y equitativa.

Palabras clave: *Sueño. Jet lag social. Determinantes socioeconómicos. Cronobiología. Inequidad y salud.*

Abstract

Sleep is a fundamental pillar of health that depends on factors beyond individual choices and good sleep habits. The opportunity to achieve adequate sleep according to established parameters may be compromised by factors that shape individuals' life trajectories. In this context, social jet lag represents a marker of the misalignment between the biological clock and the social clock. These differences, partly determined by inequalities in the opportunity to sleep associated with socioeconomic factors, impact not only quality of life but also the diagnosis, treatment response, and prognosis of neurological patients. This review analyzes the relationship between socioeconomic status and sleep parameters, the mediating factors involved, and the underlying mechanisms, with particular attention to their relevance to brain health. In addition, it highlights the clinical implications of recognizing these factors in neurological practice. Identifying potential sleep disturbances through clinical history and contextualizing them within the framework of vulnerability and socioeconomic determinants enables more precise and equitable neurological care.

Keywords: *Sleep. Social jet lag. Socioeconomic determinants. Chronobiology. Inequity and health.*

Correspondencia:
Ana Fernández-Arcos
E-mail: draanafernandezarcos@gmail.com

Fecha de recepción: 06-05-2026
Fecha de aceptación: 20-05-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000131

Disponible en internet: 09-11-2026
Kranion. 2026;21(3):93-105
www.kranion.es

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El sueño es un estado fisiológico y conductual que ocupa aproximadamente un tercio de nuestra vida. Un sueño adecuado y restaurador constituye un pilar esencial del bienestar físico, mental y emocional. Se reconoce como componente fundamental de la salud global y, de forma particular, de la salud cerebral tal y como destacan organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1] y la Academia Europea de Neurología[2].

El concepto de sueño normal o descanso adecuado es relativamente reciente. Por un lado, dispone de medidas objetivas que permiten, mediante herramientas como la polisomnografía, caracterizar la arquitectura y las diferentes fases de sueño, así como las medias poblacionales de las métricas más empleadas: latencia de sueño, número y duración de despertares nocturnos y tiempo total de sueño. También se consideran las medidas subjetivas y funcionales, definidas como la sensación de correcta reparación física y cognitiva al despertar, de acuerdo con las necesidades de cada uno. En este sentido, es importante diferenciar entre el concepto «salud del sueño» o «sueño saludable» de la mera ausencia de trastornos del sueño o del impacto negativo derivado de dormir mal[3]. El sueño saludable es un concepto multidimensional (Fig. 1) que no depende únicamente de factores biológicos o conductas individuales, sino que está profundamente influido por el contexto social y ambiental en el que viven las personas.

En 2006, Wittman et al. acuñaron el término «*jet lag* social» o desajuste horario para nombrar la desalineación entre el reloj circadiano y el contexto social[4]. Ya no se trata de una falta de sincronía esperable en personas que viajan a otros husos horarios o trabajadores a turnos, sino que en la sociedad actual los horarios laborales, educativos y sociales se imponen al descanso, sin ajustarse a la cronobiología individual. Este fenómeno representa un marcador relevante de la relación entre sueño y desigualdad, y podría alcanzar al 70% de la población[5].

Los determinantes sociales de la salud, factores relacionados con el sexo y el género, la raza/etnia y el estatus socioeconómico (SES, *socioeconomic status*) limitan de manera significativa la oportunidad de dormir y contribuyen a las desigualdades observadas en los patrones de sueño, así como su asociación con los principales indicadores de salud[6]. Las situaciones de falta de equidad en el sueño no solo afectan a la cantidad y calidad del sueño, sino también a su sincronización con los ritmos biológicos. En este sentido, el sueño es un marcador de las condiciones de vida que influye en la salud mediante diferentes mecanismos, desde el estrés hasta el uso de los recursos sanitarios, resultando en una mayor comorbilidad y mortalidad.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión narrativa de los principales condicionantes socioeconómicos que afectan a la salud del sueño, analizando el *jet lag* social como un síntoma representativo de las dinámicas sociales actuales. Además, se revisan los mecanismos explicativos, la evidencia disponible y las implicaciones para la equidad en salud, y las posibles intervenciones para reducir la brecha en el acceso y calidad de atención a los pacientes neurológicos.

Regulación del sueño: duración, oportunidad y sincronización circadiana

La necesidad biológica de dormir está regulada por dos procesos fisiológicos principales. Por un lado, el proceso homeostático (proceso S) que refleja la presión de sueño y aumenta durante vigilia para disminuir durante el sueño[7]. Por otro lado, el sistema circadiano (proceso C) determinado por una base genética y regulada por factores ambientales, principalmente a la exposición a la luz, que modula la propensión del sueño a lo largo de 24 horas. Otras señales externas (denominadas *zeitgebers*) que sincronizan el reloj circadiano son la temperatura ambiental, el horario de las comidas, el ejercicio físico o las interacciones sociales.

En la literatura de sueño se distinguen dos conceptos fundamentales para su evaluación: la duración del sueño, como el resultado de horas efectivas dormidas, y la oportunidad de sueño, como la ventana de tiempo disponible para dormir.

En adultos, el tiempo recomendado para destinarlo al sueño está entre 7-9 horas durante la noche[8]. A pesar de ello, una proporción significativa de la población dispone de menos tiempo para dormir del necesario debido a las demandas laborales, familiares, educativas o a la organización de la vida diaria. A nivel global, europeo y español, los datos epidemiológicos coinciden en que la privación de sueño es un problema de salud pública[9]. En algunas poblaciones se ha demostrado, además, que esta prevalencia va en aumento y existe tendencia hacia una mayor polarización en su distribución[10,11].

Además de la duración, el horario de sueño constituye un determinante clave. En la población existen cronotipos o expresiones fenotípicas del reloj circadiano individual[12] que reflejan preferencias biológicamente reguladas de sueño y de vigilia, del momento



Figura 1. Componentes del sueño saludable. El sueño saludable es un constructo multidimensional que incluye un horario adecuado, una duración acorde a las recomendaciones según la edad y una regularidad en los horarios de inicio y despertar. También incluye una buena eficiencia del sueño, caracterizada por una proporción elevada de tiempo de sueño respecto al tiempo en cama, una latencia adecuada y un número mínimo de despertares nocturnos. Desde una perspectiva subjetiva, también implica satisfacción o sensación de descanso al despertar, así como una óptima capacidad de atención y alerta durante la vigilia diurna *(adaptada de Buysse[3]).*

de la alimentación y la actividad física. Las diferencias entre cronotipos comprenden la distribución continua desde un cronotipo más matutino a un tipo más vespertino, aunque la mayoría de las personas se distribuyen en posiciones intermedias.

El *jet lag* social se puede medir con un cuestionario autoadministrado, el Cuestionario de cronotipo de Múnich, que recoge la diferencia de las horas entre los días laborables y los días libres[13]. Esta herramienta calcula el cronotipo como el punto medio del sueño en días libres, corrigiendo según la duración media de sueño en días laborables. Los datos obtenidos con este cuestionario, muestran que más del 80% de la población usa despertador en los días laborables y acumula deuda de sueño durante la semana[14]. Uno de cada tres europeos experimenta más de 2 horas de *jet lag* social[13]. En España el desfase entre tiempo solar y la hora oficial presenta hasta 2 horas de diferencia, por lo que la prevalencia de *jet lag* social podría ser mayor que la media europea.

No todos los ciudadanos tienen la misma oportunidad de sincronizar su horario de vida con su reloj biológico interno. Las personas con un cronotipo más vespertino son particularmente vulnerables al *jet lag* social, dado que los horarios laborales y sociales empiezan temprano. Esto conduce a una acumulación de deuda de sueño semanal que se compensa durante el fin de semana. Las personas con mayor SES y autonomía laboral pueden en cierta manera ajustar sus horarios de sueño y de trabajo a su cronotipo.

Además de esta reducción del tiempo de sueño, el *jet lag* social se asocia a un peor estilo de vida: existe un mayor consumo de tabaco, alcohol y bebidas con cafeína, así como mayor sedentarismo[15,16].

La falta de tiempo para realizar todo aquello que se desea hacer lleva a restarle horas al sueño de forma voluntaria. En este contexto, se ha descrito el fenómeno «procrastinación de sueño vengativa» (*revenge sleep procrastination*), que refleja la sensación de que solo queda la noche para uno mismo, manifestándose como la decisión de retrasar de forma voluntaria la hora de irse a la cama para destinarlo a actividades de ocio, aun sabiendo que el sueño nocturno será insuficiente[17].

Tanto la privación de sueño como la desalineación circadiana tienen consecuencias relevantes para la salud.

Determinantes socioeconómicos del sueño

La OMS define los determinantes sociales de la salud como las condiciones en las que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, así como los elementos y sistemas más amplios que configuran las condiciones de vida[18].

La posición SES se conceptualiza a partir de indicadores como la clase social, el sexo y género, la raza/etnia, el nivel educativo, la ocupación laboral y el nivel de ingresos. Estos factores no siguen una dicotomía entre riqueza o pobreza, sino que se distribuyen a lo largo de un gradiente continuo asociado a diferencias sistemáticas en salud[19].

En el ámbito del sueño, estos determinantes se traducen en desigualdades estructurales que afectan tanto a la oportunidad de dormir como a la calidad, duración y regularidad del sueño. En la última década se ha producido un aumento notable de la investigación en este campo, describiendo de forma consistente un gradiente social de sueño en múltiples poblaciones[20].

Los principales indicadores, variables observables y medibles sobre los condicionantes SES utilizados en investigación se resumen en la figura 2. Estas medidas incluyen no solo aspectos objetivos, sino también dimensiones poco tangibles como posición social o la seguridad económica percibida.

Los determinantes sociales pueden organizarse en diferentes dominios que, aplicados al sueño, permiten identificar las principales fuentes de desigualdad:

- Estabilidad económica: incluye empleo, ingresos, pobreza y seguridad alimentaria. La precariedad laboral, la inestabilidad y la falta de regulación de

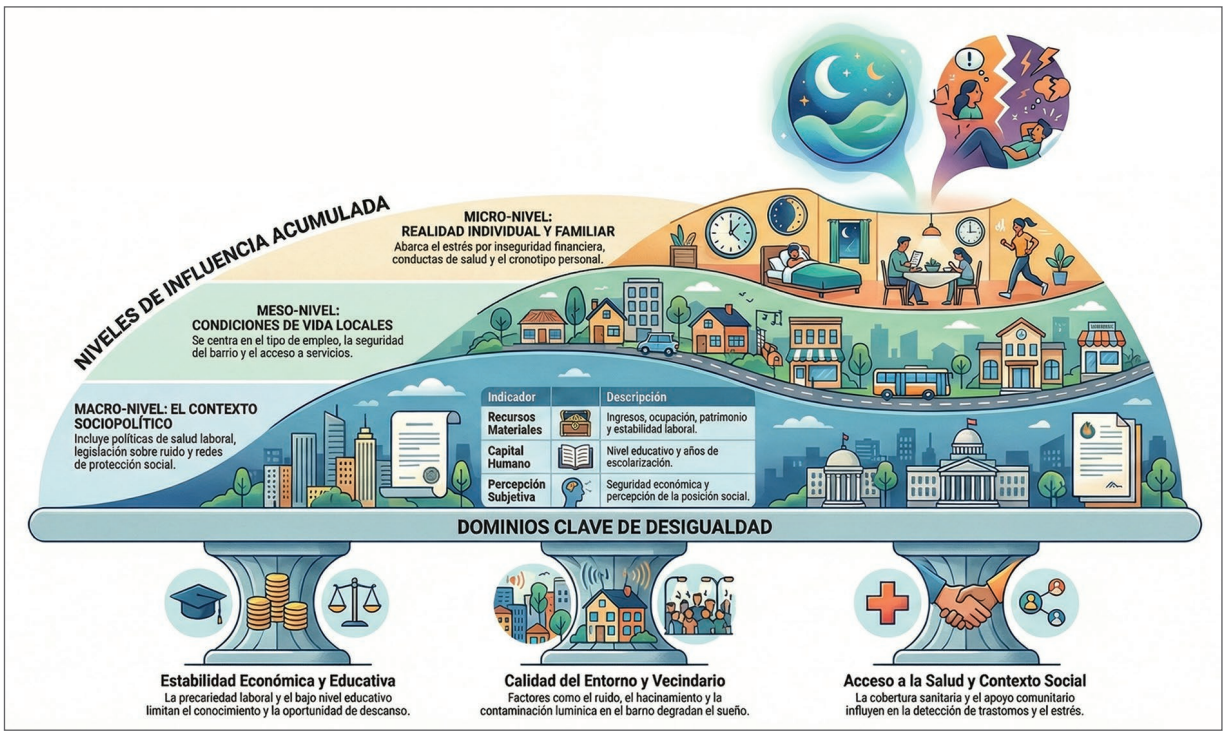


Figura 2. Determinantes sociales del sueño. Resumen gráfico *(creado con NotebookLM)*.

horarios o descansos condicionan directamente la oportunidad del sueño.

- El nivel educativo y la alfabetización en salud: el nivel educativo influye en los hábitos de sueño, el conocimiento sobre su importancia y la capacidad de reconocer y abordar problemas relacionados.
- Sistema sanitario: factores como la cobertura sanitaria, la proximidad a servicios, las barreras culturales o lingüísticas y el acceso a tratamientos afectan a la detección y manejo de los trastornos del sueño.
- Entorno físico: incluye las condiciones de la vivienda (ruido, hacinamiento, temperatura, seguridad), la exposición a contaminación acústica y lumínica, la calidad del aire, la planificación urbana, el transporte y el acceso a espacios verdes.
- Contexto social y comunitario: factores como la discriminación, la cohesión social, el apoyo comunitario y el acceso a instituciones influyen en el estrés percibido y en los patrones de sueño.

La influencia de los determinantes sociales sobre el sueño puede entenderse como un proceso multinivel en el que diferentes capas actúan de forma acumulativa[21]. A nivel individual intervienen factores como el cronotipo, las comorbilidades y las conductas y creencias sobre el sueño. A nivel interpersonal, la convivencia (incluido el estado de la pareja), el cuidado de los hijos y el apoyo social. A nivel organizacional, los horarios laborales, la flexibilidad y los turnos de trabajo. A nivel comunitario, las características del entorno, como el ruido, la seguridad o la iluminación. Finalmente, a nivel político-estructural, las políticas laborales, la cobertura sanitaria y la legislación ambiental.

En esta línea, modelos explicativos recientes proponen una estructura en tres niveles interrelacionados[22]: macronivel en el contexto sociopolítico, nivel intermedio según condiciones de vida locales y nivel individual centrado en el individuo y la familia, donde se expresan las conductas de salud mediadas por el nivel SES.

En conjunto, estos determinantes configuran no solo la cantidad y calidad del sueño, sino también su correcta sincronización con los ritmos biológicos individuales. Las exigencias laborales, la organización social del tiempo, las condiciones de vida y las oportunidades de descanso no se distribuyen de forma equitativa, generando una desalineación sistemática entre el reloj biológico y los horarios impuestos. En este contexto, el *jet lag* social puede entenderse no solo como un fenómeno cronobiológico, sino como una manifestación concreta de las desigualdades sociales en el sueño.

Estas dimensiones no solo condicionan el sueño, sino que modulan el riesgo y la expresión clínica de múltiples trastornos neurológicos.

Efecto de los factores socioeconómicos sobre el sueño

Un nivel SES bajo se asocia con peores resultados en cuestionarios de calidad de sueño e insomnio y de forma consistente con peores parámetros de sueño, incluyendo una mayor latencia, un mayor número de despertares y, en consecuencia, una menor eficiencia de sueño[22].

Un metaanálisis de 19 estudios en población general que evaluaron el sueño mediante actigrafía mostró que el nivel SES más bajo (definido como menor nivel educativo, menor renta y peor situación económica percibida) se asociaba a un menor tiempo total de sueño, una mayor latencia de sueño y una mayor fragmentación[23].

De forma concordante, estudios basados en polisomnografía han descrito una mayor probabilidad de mala calidad de sueño, menor duración de sueño e insomnio con latencia prolongada en hombres con bajo nivel educativo y ocupacional[24].

Además, un menor nivel SES se asocia a más trastornos clínicos de sueño, incluyendo insomnio, trastornos respiratorios durante el sueño y somnolencia diurna[25].

En conjunto, estos hallazgos apoyan la existencia de un gradiente social del sueño, en el que las condiciones socioeconómicas desfavorables se traducen en un perfil de sueño más fragmentado, insuficiente y de peor calidad, con potencial impacto sobre la salud general y neurológica.

Factores mediadores y vías intermedias

El efecto de la posición SES sobre el sueño está mediado por múltiples factores interrelacionados. Las circunstancias materiales como la vivienda, el entorno residencial y las condiciones laborales desempeñan un papel central. En relación con este último, la relación con la duración del sueño puede ser heterogénea. El desempleo y la mala salud pueden asociarse a sedentarismo y, en algunos casos, a una duración de sueño prolongada[26]. Sin embargo, es más frecuente observar privación de sueño y desalineación circadiana en el contexto de precariedad laboral, turnos irregulares, múltiples empleos y una elevada carga doméstica[27].

Factores conductuales y psicosociales

Los factores conductuales también contribuyen a estas desigualdades. Un menor nivel SES se asocia a patrones dietéticos menos saludables, con mayor consumo de alimentos ultraprocesados y mayor frecuencia de ingesta nocturna. Además, se observa un mayor uso de tabaco, alcohol y cafeína. Asimismo, la actividad física también se reduce, no solo por falta de tiempo, sino por otros aspectos como la seguridad percibida para desplazarse a pie en el entorno.

En el ámbito psicosocial destacan el estrés crónico, la menor cohesión social y la menor capacidad para implementar cambios en los hábitos de salud. En el entorno doméstico, el desorden familiar, las prácticas parentales inconsistentes y la falta de rutinas afectan especialmente al sueño de niños y adolescentes en contextos SES desfavorecidos[28]. La comorbilidad física y mental, incluyendo ansiedad, depresión y preocupaciones persistentes, desempeña también un papel importante. De hecho, en estudios de mediación, al ajustar por síntomas depresivos, la asociación entre el nivel SES y la mala calidad de sueño en análisis longitudinales se atenúa, lo que sugiere una contribución importante de estos factores[29].

Por otro lado, existen barreras estructurales e individuales en el acceso a la atención sanitaria por problemas de sueño. Las personas con menor nivel educativo pueden tener un menor reconocimiento de los síntomas y una menor tendencia a consultar. A ello se suma la limitada formación en medicina del sueño y la escasez de unidades especializadas, lo que dificulta la detección y el manejo adecuados de estos trastornos[27,30].

Factores ambientales adversos y contexto social

Los factores ambientales y sociales interactúan con los mecanismos biológicos del sueño y sincronización circadiana, influyendo en su duración, eficiencia y regularidad del sueño, con consecuencias sobre la salud física y mental[31]. Dificultades en vecindario y en el entorno pueden generar estrés crónico, retraso en la hora de dormir, fragmentación de sueño y sueño insuficiente. Las personas con menor nivel SES residen con mayor frecuencia en viviendas con mayor exposición a ruido, peor control de temperatura y mayor contaminación lumínica.

El ruido ambiental es uno de los determinantes ambientales del sueño más documentados y sigue un claro gradiente SES. El ruido del transporte nocturno

se asocia de forma consistente con peor calidad de sueño autorreportada[32]. En poblaciones vulnerables, este efecto se amplifica debido a una mayor exposición, menor capacidad de mitigación del ruido y un nivel mayor de estrés de base. El ruido actúa sobre el sueño de forma directa por la dificultad para conciliar el sueño y por los despertares nocturnos. Se asocia a un efecto indirecto añadido que no es consciente, mediante despertares corticales, activación autonómica y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y la activación de la amígdala en caso de ruidos no habituales o impredecibles[33].

La contaminación lumínica nocturna, procedente del alumbrado público, señalización, dispositivos electrónicos o escaparates, inhibe la secreción de melatonina por medio del control del núcleo supraquiasmático. Este efecto retrasa el inicio del sueño, reduce el sueño de ondas lentas y acorta la duración total de sueño[34]. Los vecindarios socialmente desaventajados presentan mayor exposición y menor capacidad para mitigar estos factores (p. ej., mediante el uso persianas, acceso a viviendas o elección de dormitorios con menor exposición).

La contaminación atmosférica también presenta un gradiente SES. En Barcelona se ha observado una relación inversa entre el nivel de ingresos y la exposición a contaminantes ambientales[34]. La evidencia sugiere un efecto dosis-respuesta entre la exposición a partículas y el riesgo de sueño insuficiente[35]. En particular, contaminantes del tráfico como el NO_2, se han asociado a peor calidad de sueño en niños y a mayor somnolencia diurna y fragmentación en adultos, probablemente mediado por inflamación sistémica y de la vía aérea[35,36].

La temperatura es otro determinante clave. El inicio y mantenimiento del sueño requieren una disminución de la temperatura corporal central, favorecida por un ambiente relativamente fresco (en torno a 19 ºC). Las viviendas con baja eficiencia térmica y la imposibilidad de regular la temperatura, más frecuentes en el contexto de bajo nivel SES, dificultan este proceso. Las olas de calor nocturno, especialmente en barrios con mayor intensidad de isla de calor urbana, incrementan el riesgo de sueño insuficiente y reducen la duración total de sueño, especialmente el sueño profundo[37]. No debemos olvidar que el calor implica además la necesidad de abrir las ventanas, aumentando así la exposición a ruido y a luz nocturna, mientras se intenta regular la temperatura.

Los efectos de exposición ambiental simultánea al ruido, la contaminación del aire y la contaminación lumínica no actúan de forma aislada, sino que sus efectos se potencian mutuamente, configurando un entorno adverso para el sueño en los grupos socialmente más vulnerables.

El insomnio y su relación con el nivel socioeconómico

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más prevalentes, alcanzando hasta el 14% de la población española[38]. El insomnio con sueño corto es el más asociado a peores resultados en salud a largo plazo[39]. El modelo conductual de Spielman propone que el insomnio crónico resulta de tres factores acumulados: predisponentes, precipitantes y perpetuantes[40].

Los factores predisponentes son aquellos que reflejan la vulnerabilidad biológica y psicológica individual a sufrir el trastorno. Entre los factores SES que desempeñan un papel en la predisposición al insomnio se incluyen la exposición perinatal a estrés materno asociado a pobreza y una tendencia mayor a rumiación y a rasgos ansiosos de la personalidad[41]. El estrés crónico, vinculado a experiencias adversas en la infancia y a episodios traumáticos se asocia a una edad más temprana de inicio del insomnio[42].

Los precipitantes son eventos o circunstancias que aparecen a lo largo de la vida, como el estrés laboral (pérdida de empleo, conflictos con superiores, sobrecarga de trabajo), los eventos vitales adversos como conflictos familiares (donde el factor económico puede desempeñar un papel clave) y el estrés financiero (dificultades económicas agudas)[43,44]. En personas con una vulnerabilidad preexistente estos acontecimientos pueden desencadenar un episodio de insomnio agudo.

Los factores perpetuadores son conductas y creencias iniciadas como una respuesta adaptativa al insomnio agudo, pero que a largo plazo mantienen el insomnio de forma independiente al precipitante que lo originó. Las personas con peores condiciones socioeconómicas podrían tener un menor conocimiento de hábitos de sueño saludables y menor capacidad para modificar el entorno, residiendo con mayor frecuencia en vecindarios con mayor contaminación ambiental, lumínica y acústica. Tampoco pueden obviarse factores como fatiga extrema en trabajos físicos que favorezcan un mayor tiempo en cama o siestas compensatorias.

En relación con el diagnóstico, las personas en condiciones socioeconómicas más desfavorables pueden normalizar el hecho de dormir mal y acudir con menos frecuencia al sistema sanitario. En cuanto al tratamiento de primera línea, la terapia cognitivo-conductual del

insomnio, su disponibilidad es limitada en nuestro país y en muchos casos se realiza en el ámbito privado, lo que puede amplificar las desigualdades en el manejo del insomnio.

Sueño, desigualdad y enfermedad

En la revisión de Paradopoulos et al., el bajo nivel SES se relacionó con peores indicadores de salud con mayor sintomatología de trastornos de sueño[22]. A nivel metabólico, se asocia a un incremento de obesidad y peor control glucémico[45]. También se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular, principalmente hipertensión arterial[46], así como con peor rendimiento cognitivo, más acentuado a primera hora del día[47], y a mayor sintomatología depresiva[48], especialmente en personas de mayor edad[49].

Los mecanismos propuestos se presentan a continuación.

Estrés crónico y activación neuroendocrina

El nivel SES bajo se asocia a estrés crónico y a un desgaste fisiológico acumulado. Por un lado, actúa como vía neuroendocrina central que conecta la desventaja social con las alteraciones objetivas del sueño mediante la activación sostenida del eje HPA. Por el contrario, un nivel SES más alto se asocia con niveles significativamente menores de cortisol y catecolaminas tanto en condiciones basales como de reactividad al estrés[50].

El aumento de cortisol vespertino y nocturno se ha relacionado con una activación sostenida del eje HPA y del sistema nervioso simpático. Esto dificulta el inicio del sueño y reduce el sueño de ondas lentas, así como un mayor número de transiciones de sueño profundo a superficial[51,52]. Además, fragmenta el sueño de forma desapercibida mediante microdespertares o *arousals* que puede traducirse en un sueño no reparador.

Desalineación circadiana

El estrés crónico también desincroniza el sistema circadiano por medio del cortisol al aplanar su perfil circadiano y actúa como modulador periférico de genes reloj en tejidos periféricos[51]. También se altera la secreción rítmica de insulina y leptina. Existe un factor aditivo entre el *jet lag* social y la disfunción neuroendocrina que contribuye a la alteración de la arquitectura de sueño.

Trayectorias vitales y acumulación de desventaja

La exposición durante la infancia a un bajo nivel SES se asocia con cambios epigenéticos en el eje HPA con efectos persistentes durante la vida adulta[52]. Un estudio longitudinal muestra que el bajo nivel SES en la adolescencia predice una peor continuidad de sueño décadas después, medido de forma objetiva por actigrafía[53]. Este hallazgo se atribuye a una acumulación de desventaja a lo largo del ciclo vital, relacionado con la persistencia del bajo nivel SES, haber recibido peores cuidados durante la infancia y la adolescencia, y una mayor carga de estrés y enfermedad a lo largo de la vida.

Relevancia neurológica y para la salud cerebral

Más allá de su impacto sobre la salud general, las desigualdades en el sueño tienen una relevancia particular en neurología, al influir sobre síntomas, factores de riesgo, la adherencia terapéutica y la evolución clínica de múltiples trastornos neurológicos. A continuación, se ejemplifican en algunas de las principales áreas de la neurología.

Deterioro cognitivo y demencia

El papel de los trastornos de sueño como biomarcadores prodrómicos y factores de riesgo modificables de las demencias es ampliamente conocido[54]. El sueño puede mediar parcialmente la asociación entre un bajo nivel SES y el riesgo de demencia, aunque evidencia basada en estudios longitudinales aún es limitada para poder establecer causalidad. Tampoco puede obviarse que la asociación del sueño con el deterioro cognitivo presenta una relación bidireccional que impacta a su vez con el propio nivel SES (Fig. 3).

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Un aspecto clave en etapas prodrómicas o muy iniciales de la enfermedad puede ser el acceso a una video-polisomnografía diagnóstica en las personas con bajo nivel SES. En consecuencia, pueden tener un retraso en el diagnóstico del trastorno de conducta de sueño REM u otros problemas de sueño[55]. Este hecho puede reducir la precisión diagnóstica, el tratamiento sintomático y limitar el acceso a medidas de protección

para evitar lesiones durante episodios de conductas anormales durante el sueño[56].

Ictus

La evidencia sobre la relación entre nivel SES, sueño y enfermedad cerebrovascular es sólida, con afectación por múltiples mecanismos, entre ellos hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo y estrés[22,57]. La apnea obstructiva de sueño es más frecuente e infradiagnosticada en personas con bajo nivel SES y es el principal factor asociado a ictus cardioembólico en el contexto de fibrilación auricular[58]. Además, el bajo nivel SES predice peor recuperación funcional, en parte mediada por alteraciones de sueño (insomnio, apneas o hipersomnolencia diurna secundaria) tras el ictus.

Epilepsia

Existe una intersección relevante con la privación de sueño, uno de los desencadenantes de crisis más documentados. Las personas con bajo nivel SES pueden tener una mayor probabilidad de presentar condiciones de vida que dificulten un sueño de calidad[59]. También es posible que haya una mayor frecuencia de infradiagnóstico de apneas del sueño comórbidas y un acceso más limitado a un tratamiento farmacológico optimizado.

Cefaleas

En el campo de las cefaleas existe una interrelación entre el sueño y el nivel SES, así como los episodios de dolor, con implicaciones clínicas relevantes[60]. Existe mayor evidencia científica sobre la migraña. La relación podría darse por un menor nivel educativo asociado a peores estrategias de manejo, menor acceso a tratamiento preventivo y mayor exposición a estresores que perpetúan los problemas de sueño y la cefalea.

Esclerosis múltiple

Los trastornos de sueño son una comorbilidad muy prevalente pero infradiagnosticada en personas con esclerosis múltiple[61]. La fatiga, la alteración del sueño y la discapacidad afectan al nivel SES, que a su vez amplifica la sintomatología nocturna y diurna[62].

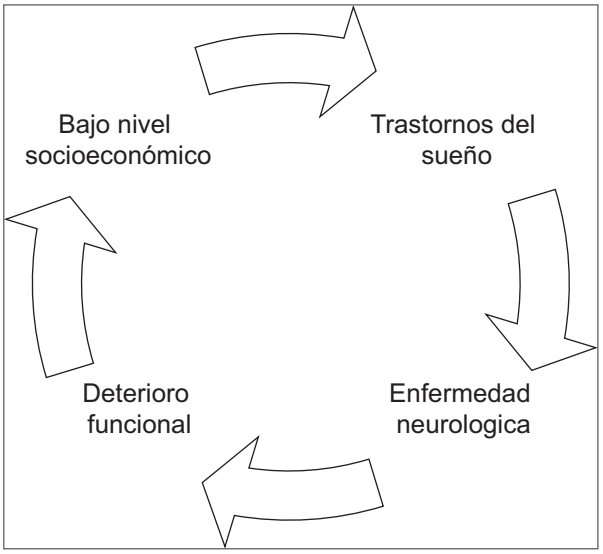


Figura 3. Relación entre bajo nivel socioeconómico y trastornos del sueño en deterioro cognitivo y demencia. El deterioro cognitivo con repercusión funcional presenta una relación bidireccional que impacta a su vez en el propio estatus socioeconómico.

En neurología, el sueño es un determinante modificable clave que debe tenerse en cuenta en la consulta. Las recomendaciones prácticas para su evaluación en la anamnesis se resumen en la tabla 1.

Poblaciones vulnerables y brechas de equidad

Algunos grupos poblacionales concentran de forma desproporcionada la carga de desigualdad en salud del sueño.

Niños y jóvenes

Los niños con familias con bajo nivel SES son los más afectados en las etapas más críticas de desarrollo cerebral, rendimiento escolar y salud a lo largo de la vida[41]. Presentan peores parámetros de sueño, incluyendo duración insuficiente (especialmente en los días lectivos), peor calidad y mayor irregularidad. Una menor duración de sueño se ha asociado con cambios estructurales en el cerebro: reducción del grosor cortical en diferentes áreas y un menor volumen de la amígdala[63]. A nivel clínico, existe mayor somnolencia diurna excesiva y dificultades atencionales que conllevan peores resultados cognitivos y académicos[64]. También se han asociado alteraciones de la conducta

Tabla 1. Recomendaciones en neurología

Incluir preguntas para identificar la presencia de alteraciones de sueño mediante la anamnesis y contextualizarlas en el marco de vulnerabilidad y los condicionantes socioeconómicos permite una atención neurológica más precisa y equitativa.
En la consulta de neurología se recomienda: Evaluar el sueño de forma sistemática en todos los pacientes. Valorar la situación de vulnerabilidad socioeconómica en el proceso diagnóstico y la toma de decisiones clínicas. Reducir los posibles sesgos en la indicación de pruebas complementarias, evitando el infraestudio en pacientes en situación de vulnerabilidad. Adaptar las recomendaciones de estilo de vida a las posibilidades reales del paciente para su adecuada implementación. Prescribir tratamientos considerando la accesibilidad, la adherencia y la capacidad de seguimiento a largo plazo. Asegurar una adecuada comprensión de las indicaciones terapéuticas, ajustando la explicación al nivel de alfabetización en salud del paciente.

durante el sueño, ronquidos y síntomas respiratorios durante la infancia[65].

Ancianos

En las personas mayores, la relación entre el bajo nivel SES y la mala calidad de sueño se suma a los cambios en las características fisiológicas propias del sueño durante el envejecimiento. Por un lado, las desventajas socioeconómicas pueden producir un efecto acumulativo a lo largo de la vida y, por otro, la depresión y el aislamiento social se asocian de forma independiente y bidireccional con los trastornos de sueño. El bajo nivel SES y la mala calidad de sueño actúan de forma sinérgica sobre el riesgo de enfermedad en adultos mayores[66]. Los mecanismos implicados incluyen la inflamación crónica y el aumento de estrés oxidativo, que se traducen en un mayor riesgo cardiovascular y de enfermedades neurodegenerativas. Además, este colectivo presenta limitaciones en el acceso a una atención sanitaria especializada centrada en sus problemas de sueño, en parte debido a la normalización y aceptación de los mismos.

Mujeres

Las mujeres presentan una mayor prevalencia de insomnio y una percepción de peor calidad de sueño[67,68]. Estas diferencias sexuales en el sueño se atribuyen a fluctuaciones hormonales a lo largo de la vida y a otras diferencias neurobiológicas que las hacen más vulnerables a presentar alteraciones de sueño. Desde una perspectiva de género, asumen una mayor proporción de trabajo no remunerado y de roles de cuidado. En un estudio con parejas heterosexuales, la percepción de inseguridad económica mostró un mayor impacto sobre el sueño de la mujer[69], y se considera que niveles SES tienen un efecto más pronunciado en ellas[22].

En determinadas etapas de la vida de la mujer aumenta la frecuencia de alteraciones de sueño. Durante el embarazo, las mujeres con bajo nivel SES presentan una peor calidad de sueño subjetiva y un mayor índice de fragmentación de sueño[70]. Estos cambios se relacionan con mayor inflamación sistémica y trastornos neuroendocrinos, y se asocian a un peor resultado perinatal, como bajo peso al nacer o parto prematuro. En el periodo crítico de embarazo y posparto, la confluencia de dolor, estrés financiero, falta de apoyo social y disrupciones propias del cuidado del recién nacido crea una tormenta perfecta de privación de sueño[71]. Durante el periodo de la crianza, el trabajo no remunerado se añade a la jornada laboral, reduciendo la ventana de la oportunidad para dormir[72].

Durante la perimenopausia y menopausia, el bajo nivel SES actúa como amplificador debido a un menor acceso a tratamiento hormonal sustitutivo o a terapia cognitivo-conductual y un entorno menos controlable en términos de temperatura y ruido. También puede darse una mayor carga de trabajo y cuidado de personas dependientes, en la llamada «generación sándwich», que cuida simultáneamente de hijos y padres mayores. En relación con este rol de cuidadoras, la afectación sobre el sueño se caracteriza por privación, interrupciones nocturnas, hipervigilancia nocturna y aislamiento social progresivo[73].

Con la edad, estas diferencias se mantienen y las mujeres tienen problemas de sueño con mayor frecuencia. En el caso de pérdida de la pareja, se asocia con una mayor incidencia de insomnio y el bajo nivel SES se relaciona con un mayor aislamiento social[74]. Tanto el aislamiento social como la soledad se asocian a una alteración en la duración del sueño, ya sea por sueño insuficiente o excesivo[66].

En relación con la comorbilidad psiquiátrica, existe una mayor asociación con ansiedad y depresión en mujeres con bajo SES que se retroalimenta con el insomnio.

Personas migrantes

Las personas migrantes, cuando tienen empleos de baja cualificación, se sitúan con frecuencia en los niveles más bajos de la estratificación socioeconómica del país de destino. Esta posición estructural predice una peor salud de sueño por mecanismos de gradiente social (empleos precarios, viviendas de baja calidad y mayores barreras lingüísticas y culturales). En este sentido, el estrés de aculturación, proceso en el que la persona migrante se adapta a las costumbres, creencias y comportamientos de la cultura de destino, se asocia de forma consistente con peor calidad y continuidad de sueño, más somnolencia diurna y trastornos de sueño más frecuentes[75].

Trabajo rotatorio y nocturno

Estos empleos se concentran en sectores baja cualificación que ocupan personas con bajo nivel SES. Los trabajadores tienen una desalineación circadiana más extrema, con mayor dificultad para conciliar el sueño y somnolencia diurna excesiva[76]. Específicamente, el trastorno de sueño por trabajo a turnos es infradiagnosticado en este grupo debido a barreras de acceso a especialistas, falta de reconocimiento institucional y menor conocimiento del trastorno[77].

Problemas emergentes

En los últimos años diversos cambios sociales y ambientales han modificado los determinantes socioeconómicos del sueño. En el entorno laboral y especialmente tras la pandemia de COVID-19, el uso del teletrabajo se ha generalizado. Esta modalidad puede resultar beneficiosa para el *jet lag* social, sobre todo para las personas con cronotipo vespertino, al eliminar los desplazamientos y permitir mayor flexibilidad de horarios. Sin embargo, se aprecia una peor estructuración de horarios, una menor exposición a los sincronizadores del ritmo circadiano y una hiperconectividad digital que favorece la disponibilidad continua, la extensión de la jornada laboral y el uso nocturno de pantallas, suprimiendo la melatonina endógena[78]. El estrés crónico derivado de tensiones laborales, económicas o sociales podría haberse incrementado en los últimos años[79].

El envejecimiento de la población se asocia a un aumento en la prevalencia de los trastornos de sueño[80].

La exposición ambiental a factores que dificultan el sueño también parece haber aumentado. Debe considerarse una mayor exposición a la luz artificial nocturna y el incremento de la actividad de ocio nocturno, que contribuye al aumento del ruido urbano. Además, el cambio climático tiene un impacto global: las temperaturas más cálidas por la noche han demostrado acortar la duración del sueño. Este efecto afecta de manera desproporcionada a las personas mayores, a las poblaciones de países con rentas más bajas y a quienes residen en regiones ya de por sí más cálidas[81].

Limitaciones

La investigación sobre condicionantes SES y sueño tiene aún limitaciones metodológicas importantes. Al tratarse de un concepto multidimensional los estudios evalúan los factores de forma heterogénea y a menudo incompleta. Se emplea el estudio de indicadores no estandarizados, como los ingresos, la clase social o el SES subjetivo, ampliamente influenciados por la cultura propia del entorno estudiado. Al estar el SES correlacionado con otros determinantes de salud, es difícil aislar factores de confusión o intermediarios. Debe tenerse en cuenta la representación predominante de ciertos contextos geográficos con sociedades y culturas específicas, que limitan la generalización de los resultados. Existen sesgos en los participantes incluidos, dada la dificultad de incluir a poblaciones más vulnerables (dificultades de acceso o disponibilidad de tiempo) y también diferencias poblacionales en el acceso al sistema sanitario universal.

La asociación entre los indicadores y los mecanismos por los cuales se altera el sueño es compleja. Son necesarios más estudios que incorporen tanto medidas subjetivas estandarizadas (para determinar síntomas y medidas de calidad de vida) como medidas objetivas del sueño. En este sentido, deben capturarse no solo métricas de macroestructura del sueño, sino también incluir parámetros de la arquitectura de sueño con el fin de comprender mejor su impacto en la salud cerebral[23]. Además, la gran mayoría de estudios son de diseño transversal, lo que impide inferir factores de causalidad de la relación entre SES y sueño[22].

Implicaciones e intervenciones hacia la equidad: un modelo ecológico integrador

El abordaje de las desigualdades en salud del sueño requiere superar el enfoque centrado exclusivamente en el individuo. Las recomendaciones clásicas de buenos hábitos de sueño, aunque sean bien intencionadas, resultan insuficientes cuando las condiciones estructurales limitan la oportunidad de descanso y, en algunos casos, pueden ser perjudiciales en personas con insomnio.

Es necesario avanzar hacia intervenciones que incluyan políticas de educación para la salud y cambios estructurales que permitan regular los horarios laborales y favorecer la conciliación laboral y familiar, reduciendo la brecha de género en la oportunidad para dormir en relación con los cuidados.

En cuanto al entorno, el urbanismo debe planificar ciudades más saludables, con una optimización de las condiciones de ruido, luz y temperatura.

El sistema sanitario tiene mucho margen de mejora en el acceso al diagnóstico y tratamiento de los trastornos de sueño. Esto requiere una mayor formación sanitaria en medicina del sueño y disponer de los recursos necesarios para una evaluación adecuada. Dotar de un mejor manejo de los trastornos del sueño por parte de los neurólogos es esencial para mejorar el tratamiento y potencialmente influir en la evolución de enfermedades neurológicas. Por ejemplo, la optimización del sueño en personas con epilepsia puede contribuir a un mejor control de las crisis y el tratamiento de las apneas de sueño en personas con deterioro cognitivo podría influir en el curso de la enfermedad[82].

Los centros que cuentan con unidades de sueño facilitan el abordaje multidisciplinar y el acceso a pruebas objetivas, y contribuyen a una mejor atención de los problemas de sueño en pacientes neurológicos complejos.

Conclusiones

La duración de sueño y el *jet lag* social son componentes clave para la salud y el bienestar, refleja una notable desigualdad vinculada a las oportunidades de descanso y la sincronización entre la biología y la organización social del tiempo, determinadas por factores SES. Estos aspectos siguen estando insuficientemente representados en políticas públicas y estrategias de salud, a pesar de sus consecuencias para la salud física, mental y cerebral, con un impacto especialmente relevante sobre grupos vulnerables. Esto refleja la necesidad de una mayor concienciación sobre su impacto, particularmente en la prevención y manejo de trastornos neurológicos. Es fundamental aumentar el acceso a la formación de los neurólogos en la identificación y tratamiento de trastornos de sueño, reduciendo así las brechas de equidad en el acceso y mejorando la calidad de atención a nuestros pacientes. Integrar el sueño en las políticas públicas y en la práctica clínica debe considerarse una prioridad para avanzar hacia una mayor equidad en salud.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

La autora forma parte de la Alianza por el Sueño en representación de la Sociedad Española de Neurología y ha recibido honorarios por actividades formativas financiadas por Idorsia.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales La autora declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial Se utilizaron herramientas de inteligencia artificial como apoyo para la búsqueda bibliográfica (Perplexity.ai), la organización del texto y referencias (ChatGPT) y el diseño de la figura 2 (NotebookLM).

Referencias

1. World Health Organization. Optimizing brain health across the life course. Ginebra: World Health Organization; 2022.
2. Bassetti CLA, Endres M, Sander A, Crean M, Subramaniam S, Carvalho V, et al. The European Academy of Neurology Brain Health Strategy: One brain, one life, one approach. Eur J Neurol. 2022; 29(9):2559-66.
3. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? Sleep. 2014;37(1):9-17.
4. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. Chronobiol Int. 2006;23(1-2):497-509.
5. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. Curr Biol. 2012;22(10):939-43.
6. Hale L, Troxel W, Buysse DJ. Sleep health: An opportunity for public health to address health equity. Annu Rev Public Health. 2020;40:81-99.

7. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1(3):195-204.
8. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. J Clin Sleep Med. 2015;11(6):591-2.
9. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. Healthcare (Basel). 2018;7(1):1.
10. Chen Y, Wang L, Zhang M, Hu SF, Shao Y, Zhang X, et al. The increasing trends of short and long sleep duration among Chinese adults from 2010 to 2018: a repeated nationally representative cross-sectional survey. Biomed Environ Sci. 2026;39(1):46-59.
11. Nie Q, Shen Y, Luo M, Sheng Z, Zhou R, Li G, et al. Analysis of sleep for the American population: Result from NHANES database. J Affect Disord. 2024;397:134-43.
12. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. J Biol Rhythms. 2003;18(1):80-90.
13. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and social jetlag: A (self-) critical review. Biology (Basel). 2019;8(3):54.
14. Roenneberg T. How can social jetlag affect health? Nat Rev Endocrinol. 2023;19:383-4.
15. Kobayashi Frisk M, Hedner J, Grote L, Ekblom Ö, Arvidsson D, Bergström G, et al. Eveningness is associated with sedentary behavior and increased 10-year risk of cardiovascular disease: the SCAPIS pilot cohort. Sci Rep. 2022;12:8203.
16. Sempere-Rubio N, Aguas M, Faubel R. Association between chronotype, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(15):9646.
17. Kroese FM, De Ridder DTD, Evers C, Adriaanse MA. Bedtime procrastination: Introducing a new area of procrastination. Front Psychol. 2014;5:611.
18. World Health Organization. Determinants of health [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2025.
19. Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. Public Health Rep. 2014; 129(Suppl 2):19-31.
20. Johnson DA, Stranges S. Time to act: dismantling social barriers to healthy sleep across the life-course. Eur J Public Health. 2025;35:593-4.
21. Billings ME, Cohen RT, Baldwin CM, Johnson DA, Palen BN, Parthasarathy S, et al. Disparities in sleep health and potential intervention models: a focused review. Chest. 2021;159(3):1232-40.
22. Papadopoulos D, Sosso FAE. Socioeconomic status and sleep health: a narrative synthesis of 3 decades of empirical research. J Clin Sleep Med. 2023;19(3):605-20.
23. Etindele Sosso FA. Measuring sleep health disparities with polysomnography: a systematic review of preliminary findings. Clocks Sleep. 2022;4(1):80-7.
24. Sosso FE, Matos E. Socioeconomic disparities in obstructive sleep apnea: a systematic review of empirical research. Sleep Breath. 2021; 25:1729-39.
25. Wetzel S, Bilal U. Socioeconomic status and sleep duration among a representative, cross-sectional sample of US adults. BMC Public Health. 2024;24:3410.
26. Billings ME. Sleep health disparities and socioeconomic factors. Sleep Med Clin. 2026;21(1):1-7.
27. Sosso FE, Khoury T. Socioeconomic status and sleep disturbances among pediatric population: a continental systematic review of empirical research. Sleep Sci. 2021;14(3):245-56.
28. Lee G Bin, Kim HC, Jeon YJ, Jung SJ. Association between socioeconomic status and longitudinal sleep quality patterns mediated by depressive symptoms. Sleep. 2021;44(8):zsab044.
29. Rojanapairat O, Beggs A, Zeidler M, Prasad B. Race and socioeconomic status: interlinked drivers of sleep health disparities. Health Equity. 2023;7(1):307-11.
30. Lim DC, Najafi A, Afifi L, Bassetti C LA, Buysse DJ, Han F, et al. The need to promote sleep health in public health agendas across the globe. Lancet Public Health. 2023;8:e820-e826.
31. Basner M, McGuire S. World Health Organization environmental noise guidelines for the European region: A systematic review on environmental noise and effects on sleep. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(3):519.
32. Smith MG, Cordoza M, Basner M. Environmental noise and effects on sleep: an update to the World Health Organization systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2022;130(7):076001.
33. Ohayon MM, Milesi C. Artificial Outdoor nighttime lights associate with altered sleep behavior in the American general population. Sleep. 2016;39(6):1311-20.
34. Saez M, López-Casasnovas G. Assessing the effects on health inequalities of differential exposure and differential susceptibility of air pollution and environmental noise in Barcelona, 2007-2014. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(18):3470.
35. Li L, Zhang W, Xie L, Jia S, Feng T, Yu H, et al. Effects of atmospheric particulate matter pollution on sleep disorders and sleep duration: a cross-sectional study in the UK biobank. Sleep Med. 2020;74:152-64.
36. Lin Y, Shen Y, Meng X, Kan H, Cai J, Hua J. Early-life NO2 exposure and sleep disturbances in preschool children: a study from 551 cities across China. Lancet Reg Health West Pac. 2025;63:101701.
37. Li A, Luo H, Zhu Y, Zhang Z, Liu B, Kan H, et al. Climate warming may undermine sleep duration and quality in repeated-measure study of 23 million records. Nat Commun. 2025;16(1):2609.
38. de Entrambasaguas M, Romero O, Guevara JAC, de Larrinaga AÁR, Cañellas F, Salud JP, et al. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. Sleep Epidemiol. 2023;3:100053.
39. Fernandez-Mendoza J. Insomnia phenotypes, cardiovascular risk and their link to brain health. Circ Res. 2025;136:727-45.
40. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatr Clin North Am. 1987;10(4):541-53.
41. Merz EC, Myers B, Hansen M, Simon KR, Strack J, Noble KG. Socioeconomic disparities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and prefrontal cortical structure. Biol Psychiatry Glob Open Sci. 2024;4(1):83-96.
42. Ricketts EJ, Kircanski K, Joyce DS, Rissman AJ, Ottenberg J, Soehner AM. Age of onset in insomnia: a latent profile analysis. J Sleep Res. 2026;35:e70103.
43. Kalmbach DA, Fernandez-Mendoza J, Drake CL. Stress and sleep reactivity increase risk for insomnia: highlighting the dynamic interplay between sleep-wake regulation and stress responsivity. Sleep. 2023;46(2):zsac302.
44. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Precipitating factors of insomnia. Behav Sleep Med. 2004;2(1):50-62.
45. Koopman ADM, Rauh SP, van 'T Riet E, Groeneveld L, van der Heijden AA, Elders PJ, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The New Hoorn Study. J Biol Rhythms. 2017;32(4):359-68.
46. Sládek M, Klusáček J, Hamplová D, Sumová A. Population-representative study reveals cardiovascular and metabolic disease biomarkers associated with misaligned sleep schedules. Sleep. 2023;1;46(6):zsad037.
47. Taillard J, Sagaspe P, Philip P, Bioulac S. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. Biochem Pharmacol. 2021;191:114438.
48. Gao L, Gao J, Zeng Z. Social jet lag and mental health outcomes: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychol. 2025;259:105419.
49. Tracy EL, Kim E, Meinertz NR, Nyang'au GK. The health cost of irregular sleep timing: age differences in social jet lag and health outcomes among middle-aged and older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2025;80(12):glaf216.
50. Cohen S, Doyle WJ, Baum A. Socioeconomic status is associated with stress hormones. Psychosom Med. 2006;68(3):414-20.
51. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. Sleep Sci. 2015;8(3):143-52.
52. Schulz AJ, Mentz G, Lachance L, Johnson J, Gaines C, Israel BA. Associations between socioeconomic status and allostatic load: effects of neighborhood poverty and tests of mediating pathways. Am J Public Health. 2012;102(9):1706-14.
53. Matthews KA, Jennings JR, Lee L. Socioeconomic status in childhood predicts sleep continuity in adult Black and White men. Sleep Health. 2018;4(1):49-55.
54. Hunter JC, Handing EP, Casanova R, Kuchibhatla M, Lutz MW, Saldana S, et al. Neighborhood, sleep quality and cognitive decline: does where you live and how well you sleep matter? Alzheimers Dement. 2018;14:454-61.
55. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder. Brain. 2019;142:477-759.
56. Bramich S, King A, Kuruvilla M, Naismith L, Noyce A, Alty J. Isolated REM sleep behaviour disorder: current diagnostic procedures and emerging new tecnologies J Neurol. 2022;269:4684-95.
57. Khot SP, Taylor BL, Longstreth WT, Brown AF. Sleep health as a determinant of disparities in stroke risk and health outcome. Stroke. 2023;54(2):595-604.
58. Bassetti CLA, Welter LS, Montes-Martinez M, Mühlberger N, Boon P, Berger T, et al. Epidemiology and economic burden of sleep disorders in Europe. Eur J Neurol. 2026;33(2):e70463.
59. Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, López-Ayala T, López-Meza E, López-Gómez M. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. Epilepsy Behav. 2005;7(3):481-5.
60. Altamura C, Waliszewska-Prosół M, Liu Z, Duan S, Ren Z, Xia H, et al. Association between sleep quality, migraine and migraine burden. Front Neurol. 2022;13:955298.
61. Zeng X, Dorstyn DS, Edwards G, Kneebone I. The prevalence of insomnia in multiple sclerosis: A meta-analysis. Sleep Med Rev. 2023;72:101842.

62. Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, Horne R, Learmonth Y, Mateen FJ, et al. Social determinants of health in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2022;18:723-34.
63. Hansen M, Simon KR, Strack J, He X, Noble KG, Merz EC. Socioeconomic disparities in sleep duration are associated with cortical thickness in children. Brain Behav. 2023;13(2):e2859.
64. Thompson MJ, Ehrhardt AD, Saini EK, Yip T, Buckhalt JA, El-Sheikh M. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in sleep and cognitive and academic functioning across childhood and adolescence: a meta-analytic review. Sleep. 2025;48(10):zsaf166.
65. Cameron EE, Watts D, Silang K, Dhillon A, Sohal PR, MacKinnon AL, et al. Parental socioeconomic status and childhood sleep: A systematic review and meta-analysis. Sleep Epidemiol. 2022;100047.
66. Xue B, Xue Y, Dong F, Zheng X, Shi L, Xiao S, et al. The impact of socioeconomic status and sleep quality on the prevalence of multimorbidity in older adults. Front Public Health. 2022;10:959700.
67. Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. Depress Anxiety. 2003;17(3):162-72.
68. Baker FC, Willoughby AR, Sassoon SA, Colrain IM, de Zambotti M. Insomnia in women approaching menopause: Beyond perception. Psychoneuroendocrinology. 2015;60:96-104.
69. Saini EK, Keiley MK, Fuller-Rowell TE, Duke AM, El-Sheikh M. Socioeconomic status and sleep among couples. Behav Sleep Med. 2021;19(2):159-77.
70. Okun ML, Tolge M, Hall M. Low socioeconomic status negatively affects sleep in pregnant women. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2015;43(2):160-7.
71. Tobias L, Kryger M. Women's sleep across the reproductive life Span. J Clin Sleep Med. 2018;14(7):1095-6.
72. Jonasdottir SS, Minor K, Lehmann S. Gender differences in nighttime sleep patterns and variability across the adult lifespan: A global-scale wearables study. Sleep. 2021;44(2):zsaa169.
73. Byun E, Lerdal A, Gay CL, Lee KA. How adult caregiving impacts sleep: a systematic review. Curr Sleep Med Rep. 2016;2(4):191-205.
74. Li L, Wister AV, Mitchell B. Social isolation among spousal and adult-child caregivers: findings from the Canadian longitudinal study on aging. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2021;76(7):1415-29.
75. Aqua JK, White K, Johnson DA. A systematic review of acculturation and sleep health among adult immigrants in the United States. Sleep Health. 2023;9(3):288-305.
76. Ohayon MM, Lemoine P, Arnaud-Briant V, Dreyfus M. Prevalence and consequences of sleep disorders in a shift worker population. J Psychosom Res. 2002;53(1):577-83.
77. Reid KJ, Abbott SM. Jet lag and shift work disorder. Sleep Med Clin. 2015;10(4):523-35.
78. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Estudio sobre la hiperconectividad y la salud mental en el ámbito laboral [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo; 2025. Disponible en: https://www.insst.es/documentacion/material-tecnico/documentos-tecnicos/estudio-sobre-la-hiperconectividad-y-la-salud-mental-en-el-ambito-laboral-2025
79. Daly M, Macchia L. Global trends in emotional distress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120(14):e2216207120.
80. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-98.
81. Buguet A, Reis J, Radomski MW. Sleep and global warming: How will we sleep when the Earth is hotter? J Neurol Sci. 2023;454:120859.
82. Osorio RS, Gumb T, Elizabeth Pirraglia B, Andrew Varga MW, Lu S en, Lim J, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. Neurology. 2015;84(19):1964-71.

Kranion

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Somnolencia diurna excesiva: causas, evaluación diagnóstica y tratamiento

Excessive daytime sleepiness: etiology, diagnostic evaluation and treatment

Elena Ameyugo-Fernández del Campo

Unidad de Sueño, Instituto de Neurociencias Vithas en Madrid, Hospitales Universitarios Vithas Madrid Aravaca y Vithas Madrid La Milagrosa, Madrid, España

Resumen

La somnolencia diurna excesiva (SDE) es un motivo frecuente de consulta que puede comprometer la seguridad, el rendimiento y la calidad de vida del paciente. Su interpretación no siempre es sencilla, ya que el paciente puede utilizar el término «sueño» para describir fenómenos distintos, como cansancio, apatía, falta de energía o bajo rendimiento cognitivo. La SDE puede responder a causas muy diversas, desde restricción crónica de sueño, desincronización circadiana o fragmentación del sueño nocturno, pasando por trastornos respiratorios o motores del sueño, comorbilidad médica o psiquiátrica, fármacos, sustancias y trastornos centrales de hipersomnolencia. La evaluación debe reconstruir el patrón sueño-vigilia del paciente y descartar causas secundarias frecuentes antes de seleccionar las pruebas complementarias. La polisomnografía nocturna, el test de latencias múltiples, el test de mantenimiento de la vigilia, la actigrafía y la determinación de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo aportan información relevante, pero deben interpretarse siempre en función de la sospecha clínica. El tratamiento se decidirá según el mecanismo predominante integrando medidas conductuales, corrección de factores modificables, tratamiento de los trastornos del sueño asociados y, cuando esté indicado, fármacos promotores de la vigilia.

Palabras clave: *Somnolencia diurna excesiva. Hipersomnolencia. Regulación sueño-vigilia. Trastornos del sueño. Alerta. Ritmo circadiano.*

Abstract

Excessive daytime sleepiness (EDS) is a common clinical complaint and may affect patient safety, performance and quality of life. The clinical interpretation of EDS is not always simple, as patients may use the term "sleepiness" to describe different symptoms, such as tiredness, apathy, lack of energy or poor cognitive performance. EDS may have many different causes, including chronic sleep restriction, circadian misalignment, sleep fragmentation, sleep-related breathing or movement disorders, medical or psychiatric comorbidity, drugs, substances and central disorders of hypersomnolence. Clinical assessment should reconstruct the patient's sleep-wake pattern and rule out frequent secondary causes before selecting complementary tests. Nocturnal polysomnography, multiple sleep latency test, maintenance of wakefulness test, actigraphy and cerebrospinal fluid hypocretin-1 measurement can provide relevant information, but they should always be interpreted according to the clinical suspicion. Treatment should be guided by the predominant mechanism and may include behavioral measures, correction of modifiable factors, treatment of associated sleep disorders and, when indicated, wake-promoting drugs.

Keywords: *Excessive daytime sleepiness. Hypersomnolence. Sleep-wake regulation. Sleep disorders. Alertness. Circadian rhythm.*

Correspondencia:
Elena Ameyugo-Fernández del Campo
E-mail: ameyugo.elena@gmail.com

Fecha de recepción: 17-06-2026
Fecha de aceptación: 27-07-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000136

Disponible en internet: 09-11-2026
Kranion. 2026;21(3):106-115
www.kranion.es

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Definición

La vigilia humana responde a la interacción entre los procesos homeostático y circadiano del sueño, modulados por la influencia de los sistemas neurobiológicos promotores de la alerta. Desde esta perspectiva, la somnolencia diurna excesiva (SDE) no debe interpretarse únicamente como la sensación subjetiva de «tener sueño», sino como la expresión clínica de una alteración en los sistemas que modulan la vigilia[1].

Según la versión revisada de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3-TR) la SDE se define como la incapacidad para permanecer despierto y alerta durante los principales periodos de vigilia del día, provocando episodios irreprimibles de necesidad de dormir o lapsos involuntarios de somnolencia o sueño[2]. En la práctica clínica, su presentación es variable: puede manifestarse como una somnolencia constante a lo largo del día o como episodios de sueño involuntario, especialmente ante actividades monótonas o de baja estimulación[1].

La SDE debe analizarse como un síntoma multifactorial que puede aparecer por privación crónica de sueño, desincronización circadiana, fragmentación del sueño secundaria a trastornos respiratorios o motores, enfermedades neurodegenerativas o trastornos de hipersomnolencia central[1-3].

Terminología

Uno de los principales problemas en el estudio de la SDE es la confusión entre términos que se solapan en la práctica clínica y la literatura, pero que no describen exactamente el mismo fenómeno. Esta falta de precisión explica, al menos en parte, la gran variabilidad observada entre estudios epidemiológicos y criterios diagnósticos[1,3,4].

Desde el punto de vista clínico, la SDE constituye el síntoma central de los trastornos de hipersomnolencia, es decir, una tendencia anormal a quedarse dormido durante el día, además del exceso de sueño y la inercia de sueño al despertar[1,3]. SDE no es lo mismo que hipersomnia, que implica un aumento real del tiempo total de sueño a lo largo de 24 h, definido como ≥ 10 h de sueño total, con al menos 9 h de sueño nocturno[1]. Aunque ambos conceptos suelen emplearse como sinónimos, un paciente puede sufrir una intensa somnolencia diurna sin cumplir criterios de sueño prolongado[1,3].

La fatiga o astenia debe diferenciarse de la somnolencia, definiéndose como una sensación de agotamiento físico o mental que dificulta realizar actividades cotidianas, pero sin una tendencia clara a quedarse dormido. Otro término empleado es el de apatía, que se relaciona con una reducción de la motivación y de la iniciativa, sin que necesariamente exista somnolencia[1,3].

También pueden aparecer otros fenómenos asociados, como la «borrachera de sueño», caracterizada por desorientación y lentitud cognitiva tras el despertar; y la clinofilia, tendencia a permanecer mucho tiempo en cama sin un aumento real del tiempo de sueño[1,3].

Epidemiología

La prevalencia de la SDE en la población general varía notablemente entre estudios, con cifras que oscilan entre el 2,5 y el 33%[1,4,5], en función de la definición utilizada, los criterios diagnósticos y la metodología empleada para su evaluación. Cuando la SDE se analiza mediante escalas validadas como la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), puntuando por encima de los 10 puntos la prevalencia en población general suele situarse entre el 8,5 y el 22%[1,6].

Ohayon, Dauvilliers y Reynolds analizaron una muestra representativa de 15.929 adultos estadounidenses mediante el sistema Sleep-EVAL, describiendo cómo la prevalencia disminuye al aplicar criterios diagnósticos más estrictos. En este estudio, la prevalencia de somnolencia diurna era del 27,8%, pero la cifra descendía al 15,6% cuando se exigía la presencia de síntomas asociados, como siestas recurrentes o inercia de sueño. Al aplicar el criterio de cronicidad (síntomas un mínimo de tres veces por semana durante, al menos, tres meses con una duración de sueño normal) la prevalencia se reducía al 4,7%. Finalmente, solo el 1,5% cumplía criterios de trastorno por hipersomnia tras excluir otras causas[7].

Los datos del UK Biobank (452.071 pacientes) confirman que la somnolencia subjetiva es frecuente en la población general, pero que la somnolencia frecuente afecta a una proporción mucho menor: en sus resultados, la somnolencia ocasional afecta al 24,3% de la población y la prevalencia de la somnolencia frecuente se sitúa en el 2,7%[8].

Los estudios longitudinales muestran que la SDE es un síntoma dinámico que alterna periodos de remisión y recurrencia. En la cohorte de seguimiento a cinco años de Jaussent et al., un 33% de la población presentaba SDE basal, puntuando > 10 en la ESS. Durante el seguimiento, la somnolencia fue persistente solo en un tercio de los casos, en un 44% de los casos tuvo

un curso intermitente y en un 23% remitió por completo. Los principales predictores de la evolución en la somnolencia fueron cambios en la sintomatología depresiva, el insomnio, la duración del sueño y el peso[9]. Esta naturaleza fluctuante obliga a interpretar la SDE como un fenómeno dinámico, influido por factores conductuales, médicos y psicológicos modificables[9].

Principales causas de somnolencia diurna excesiva en la práctica clínica

La SDE puede ser el resultado de distintos procesos fisiopatológicos. En la población general, las causas secundarias, conductuales y ambientales son más frecuentes que los trastornos de hipersomnolencia central. En consecuencia, el diagnóstico diferencial debe descartar déficits en el tiempo de sueño del paciente, irregularidades horarias y desajustes circadianos, así como fragmentación del sueño nocturno, sin olvidar el impacto de comorbilidad médica o psiquiátrica[1,3,10].

Sueño insuficiente y desincronización circadiana

Una de las causas más frecuentes de SDE es la reducción crónica del tiempo de sueño, habitualmente asociada con factores conductuales, laborales y sociales. Aunque en adultos se recomienda un sueño nocturno de al menos 7 h para preservar un adecuado funcionamiento diurno[11], una gran parte de la población duerme de forma habitual por debajo de este umbral. De hecho, los estudios epidemiológicos reflejan que el sueño insuficiente autoinformado puede afectar aproximadamente al 20-30% de los adultos, aunque la prevalencia del síndrome de sueño insuficiente inducido por la conducta es menor cuando se aplican criterios diagnósticos estrictos[4,12]. Este síndrome representa aproximadamente el 5% de las consultas por SDE y se caracteriza por una reducción mantenida de la oportunidad de dormir con una diferencia marcada entre días laborables y días libres, prolongación compensatoria del sueño durante fines de semana o vacaciones y mejoría de la somnolencia cuando aumenta el tiempo disponible para dormir[1,3,13]. En adolescentes, la restricción de sueño es especialmente frecuente; en algunas series, hasta el 40% refiere somnolencia diurna, favorecida por la combinación de retraso fisiológico de fase, los horarios escolares tempranos y factores ambientales que retrasan el inicio del sueño[14].

El trabajo a turnos representa una de las causas principales de desincronización circadiana. Entre el 15 y el 30% de los trabajadores adultos realiza algún tipo de trabajo a turnos, en el que se combinan privación crónica de sueño, la oportunidad de sueño en fases circadianas desfavorables y exigencia de mantenerse despiertos durante periodos de elevada propensión biológica al sueño[15]. El trastorno por trabajo a turnos se caracteriza por insomnio y/o somnolencia excesiva vinculados al horario laboral, con una prevalencia del 2-5% de los trabajadores en clasificaciones clásicas, aunque las cifras son mayores en poblaciones expuestas a turnos nocturnos[15,16]. Este cuadro tiene especial relevancia en el ámbito hospitalario, donde la asistencia continua exige actividad laboral durante las 24 horas y la somnolencia puede comprometer tanto el rendimiento profesional como la seguridad del paciente. En series de personal hospitalario con turno nocturno, el 35% de los trabajadores refiere modificar su conducta al volante para mantenerse despierto y un 19% describe haber sufrido un accidente o una situación de riesgo al conducir, hechos relacionados con inatención o somnolencia durante el trayecto al salir del turno[17].

Sueño fragmentado o no reparador

En otros pacientes, la SDE no se explica por una reducción del tiempo de sueño, sino por una alteración en su calidad. La duración total del sueño puede parecer suficiente, pero su continuidad puede verse interrumpida por eventos respiratorios, síntomas motores nocturnos, dolor, nicturia, reflujo gastroesofágico u otros factores que provocan despertares repetidos y reducen la capacidad reparadora del sueño[1,10,14].

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una de las causas médicas más reconocidas de SDE. En revisiones de estudios poblacionales, la prevalencia de la apnea del sueño definida estrictamente por criterios respiratorios objetivos se sitúa entre el 9 y el 24%, mientras que el trastorno de AOS clínico, definido por la asociación de síntomas como somnolencia o insomnio, se estima en torno al 2-4% de la población general, con una prevalencia aproximadamente dos veces mayor en varones que en mujeres[18].

El colapso repetido de la vía aérea superior produce hipoxemia intermitente, activación autonómica y microdespertares que fragmentan el sueño y alteran su estabilidad[14]. Sin embargo, la relación entre gravedad respiratoria y somnolencia no es lineal: un mayor índice de apnea-hipopnea no siempre se traduce en mayor somnolencia diurna. En la valoración clínica deben considerarse también la edad, la obesidad, la duración habitual del sueño, la calidad subjetiva del descanso, los

síntomas depresivos y la comorbilidad metabólica[10,14,19]. Más allá de los eventos respiratorios cuantificados en la polisomnografía (PSG), la interrupción del sueño por ronquido habitual o disnea nocturna se ha asociado de forma consistente con SDE en población general[13].

Factores metabólicos, psiquiátricos y de vulnerabilidad individual

La SDE se asocia de forma consistente con factores metabólicos, afectivos y somáticos. En la *Penn State Adult Cohort*, la depresión fue el factor de riesgo independiente más fuertemente asociado a SDE, por delante de otros factores como la apnea del sueño[19].

El seguimiento a largo plazo de esta cohorte situó la incidencia de SDE en el 8,2%, vinculando estrechamente la obesidad y la ganancia ponderal con la persistencia y aparición del síntoma; por el contrario, la pérdida de peso se relacionó con una mayor probabilidad de remisión[20]. Estos hallazgos sugieren que el exceso de peso, además de favorecer la AOS y la hipoventilación, puede influir sobre la regulación sueño-vigilia por medio de mecanismos metabólicos, inflamatorios y neuroendocrinos.

La relación entre la SDE y los síntomas afectivos varía según el perfil del paciente. En sujetos con depresión, la somnolencia se vincula principalmente a alteraciones objetivas en la continuidad y macroestructura del sueño nocturno, mientras que en personas sin clínica depresiva se relaciona con una mayor propensión fisiológica al sueño durante el día[20].

Los datos epidemiológicos respaldan esta perspectiva multifactorial. En la cohorte SCAPIS, la SDE se asoció a factores potencialmente modificables independientes de la duración del sueño o de los eventos respiratorios, incluyendo insomnio, mala calidad del descanso, ronquido, reflujo nocturno, síntomas depresivos, estrés crónico y bajo control percibido de la propia vida[10]. En el sexo femenino, el seguimiento longitudinal de la cohorte SHE apoya esta interpretación multifactorial: el insomnio incidente, la ansiedad o depresión, el tabaquismo activo, la enfermedad somática, la obesidad y el ronquido actúan como principales predictores del desarrollo de SDE a largo plazo[21].

Fármacos, sustancias y enfermedades médicas

Los fármacos y sustancias son una causa frecuente y potencialmente reversible de SDE, especialmente en pacientes ancianos o polimedicados, en los que el efecto combinado de varios tratamientos puede potenciar la somnolencia. Benzodiazepinas, hipnóticos Z, antipsicóticos, antidepresivos sedantes, antiepilépticos, antihistamínicos de primera generación y opioides pueden inducir somnolencia mediante una acción depresora directa sobre el sistema nervioso central, además de una alteración de la arquitectura del sueño o el empeoramiento de trastornos respiratorios nocturnos[1,4,14]. El consumo crónico de alcohol o cannabis, así como la retirada brusca de estimulantes o de dosis elevadas de cafeína, también pueden contribuir a la somnolencia diurna[14].

La SDE puede aparecer también en distintas enfermedades neurológicas y sistémicas. La enfermedad de Parkinson, los traumatismos craneoencefálicos, los ictus y las lesiones estructurales que afectan al tálamo, el hipotálamo o el tronco encefálico pueden comprometer las redes neuronales implicadas en el mantenimiento de la vigilia[1,14]. A nivel sistémico, la insuficiencia renal o hepática avanzada, el hipotiroidismo, los procesos inflamatorios crónicos y el dolor persistente favorecen la somnolencia por medio de mecanismos combinados, incluyendo alteraciones metabólicas, fragmentación del sueño, fatiga y comorbilidad afectiva[1,4,14].

Trastornos centrales de hipersomnolencia

Los trastornos centrales de hipersomnolencia constituyen un grupo de enfermedades neurológicas en las que la SDE es el síntoma principal y no se explica mejor por causas secundarias. La ICSD-3-TR incluye dentro de este grupo distintas entidades; en la práctica clínica, las formas primarias más relevantes son la narcolepsia tipo 1 (NT1), la narcolepsia tipo 2 (NT2), la hipersomnia idiopática y el síndrome de Kleine-Levin[2,3,22]. Son trastornos infrecuentes que suelen iniciarse en edades jóvenes y se asocian a un deterioro funcional importante, con frecuencia tras un retraso diagnóstico prolongado[22,23].

La NT1 es la entidad mejor caracterizada dentro de este grupo. Su prevalencia se estima entre 25-50 casos por 100.000 habitantes, con variaciones geográficas y étnicas[22,23]. Presenta una distribución bimodal de inicio, con un primer pico en la adolescencia y un segundo pico en la edad adulta joven[22,23]. Clínicamente se manifiesta por SDE persistente, sueño nocturno fragmentado y fenómenos de disociación del sueño REM. La cataplejía es su manifestación clínica más específica: consiste en episodios bruscos de pérdida total o parcial del tono muscular, desencadenados

habitualmente por emociones y con preservación de la consciencia[1,3,22]. Desde el punto de vista fisiopatológico, la NT1 se asocia a la pérdida selectiva de neuronas hipotalámicas productoras de hipocretina, por lo que el déficit de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo constituye un biomarcador específico de la enfermedad[22-24].

La NT2 comparte con la NT1 la SDE y la tendencia a la aparición precoz de sueño REM en las pruebas objetivas, pero cursa sin cataplejía y sin un déficit claro de hipocretina[22-24]. Sus límites clínicos son menos precisos que los de la NT1, dada la variabilidad del test de latencias múltiples del sueño (TLMS) y por el solapamiento con la hipersomnia idiopática[3,22,24].

La hipersomnia idiopática (HI) se caracteriza por SDE persistente, siestas prolongadas y poco reparadoras, marcada dificultad para despertar e inercia o «borrachera de sueño». A diferencia de la narcolepsia, no existe cataplejía y los fenómenos REM son menos prominentes[1,3,22]. Su prevalencia es baja, aunque resulta difícil de estimar por la ausencia de biomarcadores específicos y la variabilidad de los criterios diagnósticos[22,23].

El síndrome de Kleine-Levin (KLS) representa la forma más infrecuente de hipersomnolencia central, con una prevalencia estimada de pocos casos por millón de habitantes[22]. Suele comenzar en la adolescencia, con predominio masculino, y cursa con episodios recurrentes de hipersomnia intensa que duran días o semanas. Durante los episodios pueden aparecer alteraciones cognitivas, conductuales o perceptivas, como apatía, desrealización, hiperfagia o desinhibición. Entre las crisis, el paciente suele recuperar un funcionamiento normal o casi normal[1,22].

La tabla 1 resume las principales características clínicas y los hallazgos objetivos de las hipersomnias centrales más relevantes en la práctica clínica.

Evaluación y diagnóstico del paciente con somnolencia diurna excesiva

La evaluación de un paciente que consulta por SDE debe comenzar por una historia clínica dirigida. Antes de solicitar pruebas complementarias, conviene precisar qué entiende el paciente por «somnolencia», ya que, como se ha mencionado previamente, en la práctica clínica este término se confunde frecuentemente con fatiga, astenia, falta de energía, apatía o bajo rendimiento cognitivo. La SDE implica una mayor tendencia a quedarse dormido o a presentar lapsos involuntarios de sueño durante el periodo de vigilia, mientras que la fatiga expresa más bien agotamiento físico o mental sin una propensión clara al sueño[1,14,25].

Una vez confirmado el síntoma, la entrevista clínica debe analizar el patrón sueño-vigilia a lo largo de las 24 h. Es importante recoger la hora habitual de acostarse y levantarse, la regularidad del horario, la duración real del sueño nocturno, los despertares, la presencia de siestas y su carácter reparador o no reparador. Algunos datos que orientan hacia trastornos centrales de hipersomnolencia son las siestas irresistibles y reparadoras de la narcolepsia, la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas, la parálisis del sueño, la inercia marcada al despertar o los episodios recurrentes de hipersomnia con alteraciones conductuales o cognitivas[1,25]. Por el contrario, una historia de sueño crónicamente insuficiente, horarios irregulares, trabajo a turnos o mejoría clara durante las vacaciones orienta a causas conductuales o circadianas[25,26].

La anamnesis debe completarse con una revisión de la comorbilidad médica, síntomas afectivos y tratamiento habitual, además de recogerse el consumo de alcohol, cannabis, cafeína u otras sustancias, así como posibles cambios recientes de medicación o retiradas bruscas[14,25,27].

En la exploración física pueden identificarse signos que orienten hacia causas secundarias o factores de riesgo asociados: registro de peso, talla, índice de masa corporal, perímetro cervical, presión arterial y rasgos anatómicos de la vía aérea superior, como retrognatia, micrognatia, hipertrofia amigdalar o estrechamiento orofaríngeo. La observación directa durante la consulta también puede aportar información: algunos pacientes presentan cabeceo, dificultad para mantener la atención o lapsos de sueño durante la entrevista[25,26].

Como complemento a la entrevista clínica, existen distintas escalas de somnolencia que permiten cuantificar el síntoma y monitorizar su evolución. La ESS es la herramienta más utilizada y evalúa la probabilidad de quedarse dormido en ocho situaciones cotidianas: una puntuación superior a 10 se considera indicativa de somnolencia clínicamente relevante[1,14]. La *Stanford Sleepiness Scale* o la *Karolinska Sleepiness Scale* se emplean para valorar el estado de somnolencia en un momento concreto.

El diario de sueño y la actigrafía son especialmente útiles cuando se sospecha sueño insuficiente, irregularidad horaria o trastorno del ritmo circadiano[23,27]. El registro durante una o dos semanas permite objetivar horarios, variabilidad entre días laborables y libres,

Tabla 1. Criterios diagnósticos y características clínicas de las hipersomnias centrales

Trastorno	Hallazgos objetivos	Características clínicas
NT1	Latencia media en el TLMS ≤ 8 minutos y ≥ 2 SOREMP en PSG + TLMS (1); hipocretina-1 en LCR ≤ 110 pg/ml o < 1/3 de los valores normales	Cataplejía, siestas breves y reparadoras, fragmentación del sueño nocturno, parálisis del sueño y alucinaciones
NT2	Latencia media en el TLMS ≤ 8 minutos y ≥ 2 SOREMP en PSG + TLMS*; hipocretina-1 en LCR normal o no determinada; ausencia de criterios de tiempo total de sueño prolongado	SDE persistente sin cataplejía. Límites clínicos imprecisos y menor estabilidad diagnóstica en el test-retest del TLMS
HI	Latencia media en el TLMS ≤ 8 minutos con < 2 SOREMP, o tiempo total de sueño ≥ 11 horas documentado mediante registro prolongado de 24-32 h o actigrafía con diario de sueño	Inercia de sueño marcada, siestas prolongadas no reparadoras y ausencia de síntomas típicos de disociación REM
KLS	Hallazgos variables; el TLMS suele ser normal en periodos intercrisis y puede alterarse durante los episodios	Curso episódico, con brotes recurrentes de hipersomnia intensa asociados a alteraciones cognitivas, conductuales o perceptivas

*Un SOREMP observado en la polisomnografía nocturna previa puede contabilizarse como uno de los dos SOREMP requeridos[2].
KLS: síndrome de Kleine-Levin; LCR: líquido cefalorraquídeo; PSG: polisomnografía; REM: *rapid eye movement*; SDE: somnolencia diurna excesiva; SOREMP: *sleep onset REM period*; TLMS: test de latencias múltiples del sueño.

duración habitual del sueño y presencia de siestas. La actigrafía aporta una estimación objetiva del ritmo actividad-reposo en el entorno natural del paciente, aunque debe interpretarse con cautela. En pacientes con hipersomnolencia central, los periodos prolongados de inmovilidad, como el reposo asociado a inercia de sueño, pueden confundirse con sueño y sobreestimar el tiempo total de sueño. Por el contrario, la fragmentación nocturna o la actividad motora aumentada, típica de la narcolepsia, pueden llevar a infraestimar el tiempo real de sueño[28].

La PSG nocturna es la prueba de referencia ante la sospecha de trastornos respiratorios del sueño, movimientos periódicos de las piernas, parasomnias o alteraciones relevantes de la arquitectura del sueño. Además, debe preceder al TLMS cuando se investiga una posible hipersomnolencia central, ya que permite confirmar que el paciente ha tenido una oportunidad adecuada de sueño (mínimo de 6-7 h), descartar causas alternativas de fragmentación nocturna y contextualizar el resultado del estudio diurno[14,27]. Recientemente, la ICSD-3-TR reconoce la presencia de un periodo REM de inicio precoz durante la PSG nocturna como hallazgo diagnóstico relevante en la sospecha de narcolepsia[2,3].

El TLMS es la prueba de referencia para objetivar la propensión fisiológica al sueño y detectar periodos REM de inicio precoz, midiendo variables como la latencia media de sueño y el número de SOREMP (*sleep onset REM period*)[2,14,27]. Sin embargo, su fiabilidad metodológica cada vez está más cuestionada debido a su limitada reproducibilidad test-retest. El test se mantiene relativamente estable en la NT1, especialmente cuando existe cataplejía o déficit de hipocretina, pero su consistencia es menor en la NT2 y en la hipersomnia idiopática. En estos pacientes, la latencia media al inicio del sueño o el número de SOREMP pueden verse modificados por variaciones sutiles en el tiempo de sueño previo o por el estado afectivo[24,29]. Esta inestabilidad refleja la heterogeneidad de estas entidades, pero también la influencia de factores externos al trastorno primario, como el sueño insuficiente previo, la irregularidad de horarios, el ritmo circadiano, la medicación, el consumo de sustancias, la comorbilidad psiquiátrica o las condiciones técnicas de la prueba[24,27,29].

En los últimos años se ha prestado especial atención a las limitaciones del TLMS para identificar determinados fenotipos, sobre todo la hipersomnia idiopática con sueño prolongado, donde un TLMS normal no excluye necesariamente la enfermedad. Por este motivo, algunos centros expertos han desarrollado registros prolongados de sueño orientados a cuantificar de forma más directa el tiempo total de sueño en 24 h o más, cuyas especificaciones técnicas y umbrales diagnósticos se han vuelto indispensables en la práctica clínica especializada (Tabla 2)[2,24,28,30].

Otra de las herramientas para valorar la SDE es el test de mantenimiento de la vigilia, que evalúa la capacidad de permanecer despierto en condiciones monótonas. Su utilidad principal es analizar la capacidad de sostener la alerta, la respuesta al tratamiento y el riesgo en situaciones de seguridad, como la

Tabla 2. Protocolos prolongados de registro de sueño en la evaluación de la hipersomnolencia central

Protocolo	Especificación técnica	Umbral TTS*	Utilidad clínica
Registro prolongado de 24 h[2,24,30]	Monitorización polisomnográfica continua durante 24 h que puede realizarse tras PSG nocturna o como registro continuo protocolizado, con oportunidad amplia de sueño	TTS ≥ 11 h en 24 h	Útil cuando se sospecha HI con sueño prolongado y el TLMS no resulta concluyente
Registro de 24 h *ad libitum*[2,30]	Registro en laboratorio con mínima interferencia externa, sin horarios impuestos de sueño y con posibilidad de dormir libremente	TTS ≥ 11 h en 24 h	Permite observar cuánto duerme realmente el paciente cuando se reducen las restricciones externas
Protocolo extendido de 32 h[30]	Registro polisomnográfico continuo de 32 h, generalmente en condiciones controladas de encamamiento o sueño *ad libitum*	TTS ≥ 19 h en 32 h	Reservado para casos seleccionados, cuando se necesita caracterizar con más precisión una necesidad de sueño claramente aumentada

*Los umbrales deben interpretarse en el contexto clínico y no sustituyen la exclusión de sueño insuficiente, trastornos circadianos u otras causas secundarias.
HI: hipersomnia idiopática; PSG: polisomnografía; TLMS: test de latencias múltiples del sueño; TTS: tiempo total de sueño.

conducción o determinados puestos de trabajos de responsabilidad[1,27,31].

Dentro de la sospecha de trastornos de hipersomnia central, se puede optar por la determinación de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo, siendo un marcador específico de NT1 y cuyo análisis resulta especialmente útil cuando la cataplejía es de características atípicas, el TLMS no puede interpretarse con fiabilidad o existe discordancia diagnóstica[22,24]. La tipificación HLA-DQB1*06:02 puede apoyar el razonamiento clínico en contextos concretos, pero tiene una baja especificidad, por lo que su utilidad principal reside en su poder predictivo negativo[24].

Enfoque terapéutico de la somnolencia diurna excesiva

En el tratamiento de la SDE el objetivo no es solo modificar el síntoma, sino identificar y tratar el mecanismo que lo produce. Antes de iniciar fármacos promotores de la vigilia, se deben corregir las causas potencialmente modificables y, solo cuando la SDE persiste o cuando el trastorno de base requiere tratamiento sintomático específico, debe plantearse el tratamiento farmacológico para promover la vigilia[1,14,26].

Medidas conductuales, sueño insuficiente y revisión farmacológica

En los pacientes con sueño insuficiente, el tratamiento principal consiste en garantizar una oportunidad real de sueño suficiente para la edad, el horario y la situación clínica del paciente. Esto implica revisar horarios laborales o académicos, responsabilidades familiares, regularidad del horario, exposición nocturna a luz y pantallas, consumo de cafeína, actividad física y diferencias entre días laborables y libres. Las medidas generales de higiene de sueño pueden ser útiles, pero rara vez son suficientes si no se modifican las condiciones que reducen de forma sostenida el tiempo disponible para dormir[11,26].

La cafeína puede utilizarse de forma estratégica por su efecto antagonista sobre los receptores de adenosina, aunque su consumo tardío puede retrasar el inicio del sueño, fragmentar el descanso nocturno y favorecer un ciclo de peor descanso nocturno, más somnolencia diurna y mayor consumo compensatorio de cafeína[26].

La revisión farmacológica es una parte esencial del tratamiento de la SDE[14,25,26]. En estos casos, el objetivo será valorar si el fármaco sigue siendo necesario, si puede reducirse la dosis, modificarse el horario de administración o sustituirse por una alternativa con menor impacto sobre la vigilia. Los cambios deben realizarse de forma gradual cuando exista riesgo de rebote, dependencia o empeoramiento clínico.

En cuanto a trastornos afectivos, su tratamiento puede mejorar la somnolencia, aunque algunos psicofármacos pueden empeorarla; por ello, conviene revisar el perfil sedante de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo, y considerar alternativas con menor impacto sobre la vigilia, siempre y cuando sea clínicamente posible[14,19,26].

Apnea obstructiva del sueño y somnolencia residual

En pacientes con AOS, el tratamiento debe dirigirse inicialmente al control del trastorno respiratorio. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), los dispositivos de avance mandibular, las medidas posicionales, la pérdida ponderal, la cirugía o la estimulación del nervio hipogloso pueden mejorar la somnolencia cuando el trastorno respiratorio es la principal causa del sueño no reparador[14,15,32].

Pese a un tratamiento del trastorno respiratorio aparentemente adecuado, algunos pacientes mantienen somnolencia residual. En estos casos, debe revisarse factores como la adherencia a la CPAP, la eficacia de la presión, la persistencia de eventos respiratorios, las fugas y otras causas secundarias de somnolencia[32,33]. No hay que olvidar que en pacientes con obesidad, la SDE puede persistir aunque el componente respiratorio esté controlado, probablemente por la contribución de factores metabólicos, inflamatorios y neuroendocrinos[20,32].

Solo cuando la AOS está adecuadamente tratada y persiste una SDE clínicamente relevante debe considerarse tratamiento farmacológico adyuvante. En Europa, las opciones autorizadas para la SDE residual asociada a AOS son el solriamfetol y el pitolisant, mientras que en EE.UU., el modafinilo y el armodafinilo tienen indicación para la AOS[32-34]. Los estudios controlados muestran eficacia de estos fármacos sobre medidas subjetivas y objetivas de somnolencia, aunque con diferencias en el perfil de seguridad. El solriamfetol ha demostrado mejoría de la ESS y del test de mantenimiento de la vigilia en ensayos aleatorizados[35] y el pitolisant también ha mostrado reducción significativa de la somnolencia residual en pacientes con AOS tratados con CPAP[36]. En un metaanálisis reciente, solriamfetol, pitolisant y modafinilo mostraron eficacia frente a placebo, con un perfil cardiovascular más favorable para pitolisant sobre solriamfetol y modafinilo[34,37].

Cronobiología y trastornos del ritmo sueño-vigilia

El abordaje de la SDE secundaria a trastornos del ritmo circadiano requiere intervenciones dirigidas a modificar o reforzar los sincronizadores del ciclo sueño-vigilia. En el síndrome de retraso de fase, se emplean horarios estables para despertar, exposición matutina a luz y melatonina administrada antes del horario deseado de sueño con finalidad cronobiótica[35]. En ritmos irregulares, especialmente en pacientes con deterioro cognitivo o trastornos neurológicos, el tratamiento debe priorizar regularidad horaria, exposición a luz diurna, actividad estructurada y cautela con fármacos sedantes[35].

El trabajo a turnos constituye un escenario específico de desincronización circadiana, dado que el factor causal no siempre puede eliminarse. El tratamiento debe combinar medidas organizativas e individuales: turnos lo más predecibles posible, reducción de rotaciones rápidas cuando sea viable, siestas programadas antes o durante el turno, uso prudente de cafeína, exposición controlada a luz durante el periodo laboral y protección del sueño diurno tras el turno nocturno[15,38]. El modafinilo y el armodafinilo han demostrado reducir parcialmente la somnolencia asociada al trastorno por trabajo a turnos, aunque no normalizan por completo la alerta ni sustituyen a una adecuada protección del sueño[38].

Hipersomnias centrales y tratamiento promotor de la vigilia

En las hipersomnias centrales, el tratamiento farmacológico se basa en las recomendaciones de la American Academy of Sleep Medicine (AASM) y de las guías europeas, combinando medidas conductuales, educación del paciente y fármacos promotores de la vigilia.

En adultos con NT1 o NT2, las recomendaciones de la AASM apoyan el uso de modafinilo, pitolisant, solriamfetol y oxibato sódico para el tratamiento de la somnolencia[39,40]. Las guías europeas también posicionan estos cuatro fármacos entre las opciones principales, con selección individualizada según fenotipo clínico, presencia de cataplejía, comorbilidad, tolerabilidad, preferencias del paciente y disponibilidad[41]. El oxibato sódico y sus formulaciones relacionadas tienen un papel específico, ya que pueden mejorar la somnolencia diurna, la fragmentación del sueño nocturno y la cataplejía[39-41]. Como alternativas o tratamientos de segunda línea pueden considerarse armodafinilo, metilfenidato y derivados anfetamínicos, con monitorización de efectos cardiovasculares, psiquiátricos y potencial de abuso[39,40].

En mujeres en edad fértil, la planificación reproductiva debe abordarse de forma explícita, ya que fármacos como el modafinilo y el armodafinilo se han asociado a señales de riesgo teratogénico y deben evitarse durante el embarazo[40]. Además, modafinilo, armodafinilo y pitolisant pueden reducir la eficacia de anticonceptivos hormonales por interacción enzimática, por lo que se recomienda utilizar métodos anticonceptivos eficaces no hormonales o medidas adicionales durante el tratamiento[32,40].

Los agonistas selectivos del receptor HCRTR2 representan una línea terapéutica emergente especialmente importante en la NT1, al dirigirse al mecanismo fisiopatológico central de la enfermedad: la pérdida de señalización hipocretinérgica. El oveporexton/TAK-861, agonista oral selectivo OX2R, ha mostrado en un ensayo fase IIb controlado con placebo mejoría significativa de la vigilia objetiva, la somnolencia subjetiva y la frecuencia semanal de cataplejía durante 8 semanas[42]. Posteriormente se han comunicado resultados positivos en estudios fase III, aunque su incorporación a la práctica clínica habitual dependerá de la disponibilidad en cada entorno sanitario y la confirmación de su seguridad a largo plazo.

En la hipersomnia idiopática, el modafinilo cuenta con la recomendación más consistente para mejorar la SDE en adultos[39,40]. Metilfenidato, pitolisant, claritromicina y oxibato pueden considerarse en casos seleccionados, con recomendaciones condicionales y teniendo en cuenta el balance entre beneficio, tolerabilidad, comorbilidades e interacciones[39,40]. El oxibato de bajo contenido en sodio ha ampliado las opciones terapéuticas en algunos países, con evidencia sobre somnolencia, gravedad global e inercia del sueño[31]. La claritromicina se ha estudiado como modulador del sistema gabaérgico, pero su uso debe ser prudente por tratarse de un antibiótico, además de sus interacciones y la limitada experiencia a largo plazo, así como las advertencias de seguridad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica conocida[39,40].

En el KLS, la AASM recomienda de manera condicional el litio como tratamiento preventivo con el objetivo de reducir la frecuencia y duración de los episodios[39,40]. Durante los brotes, el manejo suele ser sintomático y de soporte. Algunos estudios abiertos han empleado metilprednisolona intravenosa en episodios prolongados, aunque la evidencia se considera insuficiente para establecer una recomendación[31].

Seguridad y seguimiento

En el tratamiento farmacológico de la SDE, los fármacos promotores de la vigilia pueden mejorar la somnolencia, el funcionamiento diurno y la seguridad en actividades cotidianas, pero no siempre normalizan la alerta ni sustituyen a la corrección de la causa principal. Además, pueden producir cefalea, insomnio, ansiedad, náuseas, pérdida de apetito, aumento de presión arterial o la frecuencia cardiaca, interacciones farmacológicas y, en el caso de los estimulantes clásicos, riesgo de abuso o dependencia[32,34,39,40].

El plan terapéutico debe incluir recomendaciones explícitas sobre conducción, pausas, siestas, restricción temporal de actividades de riesgo cuando sea necesario y reevaluación tras iniciar o modificar tratamientos[25,26,39].

Conclusiones

La SDE no siempre es fácil de interpretar. En consulta, un paciente puede decir que «tiene sueño» cuando está cansado, no rinde, necesita dormir más o se queda dormido sin poder evitarlo. Detrás de esa queja pueden existir situaciones muy distintas: deuda crónica de sueño, horarios incompatibles con la biología circadiana, sueño fragmentado, fármacos sedantes, enfermedad médica, trastornos afectivos o, en una minoría de casos, una hipersomnia central.

Por eso, el diagnóstico no debería empezar por la prueba, sino por la historia clínica. Hay que reconstruir cómo duerme el paciente, cuándo duerme, cómo despierta y qué ocurre durante el día para identificar por qué no logra mantener la vigilia y orientar el tratamiento hacia esa causa. Solo después tiene sentido plantear pruebas complementarias o fármacos promotores de la vigilia.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no se utilizó ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, Dauvilliers Y. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. Lancet. 2022;400:1033-46.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed, text revision. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2023.
3. Pérez-Carbonell L, Leschziner G. Clinical update on central hypersomnias. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 1):S112-S123.
4. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. Sleep Med Rev. 2008;12:129-41.
5. Ohayon MM. Epidemiology of excessive daytime sleepiness. Sleep Med Clin. 2006;1:9-16.
6. Jaussent I, Morin CM, Ivers H, Dauvilliers Y. Incidence, worsening and risk factors of daytime sleepiness in a population-based 5-year longitudinal study. Sci Rep. 2017;7:1372.
7. Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF III. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the general population: implications for DSM-5 nosology. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:71-9.
8. Wang H, Lane JM, Jones SE, Dashti HS, Ollila HM, Wood AR, et al. Genome-wide association analysis of self-reported daytime sleepiness identifies 42 loci that suggest biological subtypes. Nat Commun. 2019;10:3503.
9. Jaussent I, Morin CM, Ivers H, Dauvilliers Y. Natural history of excessive daytime sleepiness: a population-based 5-year longitudinal study. Sleep. 2020;43:zsz249.
10. Theorell-Haglöw J, Ulander M, Brandberg J, Claesson M, Franklin KA, Hedner J, et al. What are the important risk factors for excessive daytime sleepiness in a population-based cohort? J Sleep Res. 2025;34:e14449.
11. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Sleep. 2015;38(6):843-4.
12. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, et al. Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. J Epidemiol. 2005;15:1-8.
13. Dauvilliers Y. Differential diagnosis in hypersomnia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2006;6:156-62.
14. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive daytime sleepiness: a clinical review. Mayo Clin Proc. 2021;96:1288-301.
15. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. Pathol Biol (Paris). 2014;62:292-301.
16. Vanttola P, Puttonen S, Karhula K, Oksanen T, Härmä M. Employees with shift work disorder experience excessive sleepiness also on non-work days. Ind Health. 2020;58:366-74.
17. McElroy SF, Olney A, Hunt C, Glennon C. Shift work and hospital employees: a descriptive multi-site study. Int J Nurs Stud. 2020;112:103746.
18. Ohayon MM. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. Sleep Med Res. 2011;2:1-9.
19. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4510-5.
20. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Kritikou I, Calhoun SL, Liao D, Bixler EO. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. Sleep. 2015;38:351-60.
21. Theorell-Haglöw J, Åkerstedt T, Schwarz J, Lindberg E. Predictors for development of excessive daytime sleepiness in women: a population-based 10-year follow-up. Sleep. 2015;38:1995-2003.
22. Trotti LM. Central disorders of hypersomnolence. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:890-907.
23. Khan Z, Trotti LM. Central disorders of hypersomnolence: focus on the narcolepsies and idiopathic hypersomnia. Chest. 2015;148:262-73.
24. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: a reappraisal by European experts. Sleep Med Rev. 2020;52:101306.
25. Monderer R, Ahmed IM, Thorpy M. Evaluation of the sleepy patient: differential diagnosis. Sleep Med Clin. 2017;12:301-12.
26. Murray BJ. A practical approach to excessive daytime sleepiness: a focused review. Can Respir J. 2016;2016:4215938.
27. Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2021;17:2489-98.
28. Biscarini F, Vandi S, Riccio C, Raggini L, Neccia G, Plazzi G, et al. The actigraphic evaluation of daytime sleep in central disorders of hypersomnolence: comparison with polysomnography. Sleep. 2024;47:zsae189.
29. Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, Sonka K, Vandi S, Cheung J, et al. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: a retrospective patient study. J Clin Sleep Med. 2018;14:65-74.
30. Evangelista E, Leu-Semenescu S, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y, Barateau L, et al. Long sleep time and excessive need for sleep: state of the art and perspectives. Neurophysiol Clin. 2024;54:102949.
31. Biscarini F, Barateau L, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Present and future of central disorders of hypersomnolence. J Sleep Res. 2025;34:e70118.
32. Lal C, Weaver TE, Bae CJ, Strohl KP. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: mechanisms and clinical management. Ann Am Thorac Soc. 2021;18:757-68.
33. Craig S, Pépin JL, Randerath W, Caussé C, Verbraecken J, Asin J, et al. Investigation and management of residual sleepiness in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: the European view. Eur Respir Rev. 2022;31:210230.
34. Pépin JL, Lehert P, Ben Messaoud R, Joyeux-Faure M, Caussé C, Asin J, et al. Comparative efficacy, safety and benefit/risk of alerting agents for excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. eClinicalMedicine. 2024;76:102843.
35. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: an update for 2015. J Clin Sleep Med. 2015;11:1199-236.
36. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, et al. Pitolisant for residual excessive daytime sleepiness in OSA patients adhering to CPAP: a randomized trial. Chest. 2021;159:1598-609.
37. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3): a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199:1421-31.
38. Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK, Ruotsalainen JH. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. Cochrane Database Syst Rev. 2014;8:CD009776.
39. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2021;17:1881-93.
40. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Swick TJ, Rowley JA, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med. 2021;17:1895-945.
41. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. J Sleep Res. 2021;30:e13387.
42. Dauvilliers Y, Plazzi G, Mignot E, Lammers GJ, Del Río Villegas R, Khatami R, et al. Oveporexton, an oral orexin receptor 2-selective agonist, in narcolepsy type 1. N Engl J Med. 2025;392:1905-16.

Kranion

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Migraña en hombres

Migraine in men

Alba López-Bravo

Sección de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela; Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona. Navarra, España

Resumen

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, incapacitante y con un elevado coste para el individuo y la sociedad. Los datos epidemiológicos muestran una mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres, lo que está estrechamente relacionado con las fluctuaciones hormonales. Sin embargo, la migraña en hombres presenta características diferenciales en cuanto a síntomas, percepción del dolor y comorbilidades. Factores biológicos, genéticos, epigenéticos y psicosociales podrían condicionar estas diferencias, impactando además en la respuesta terapéutica. Pese a que históricamente los estudios preclínicos se han centrado en animales machos, los hombres están infrarrepresentados en la investigación clínica en migraña, ignorando aspectos críticos específicos del sexo masculino. Por ello, esta revisión profundiza en la epidemiología, la presentación clínica y los desafíos particulares del diagnóstico y el manejo de la migraña en hombres. Además, evalúa las estrategias terapéuticas actuales, subrayando la necesidad de futuros estudios que permitan generar conocimiento sobre la influencia del sexo en la fisiopatología y tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: *Migraña. Hombre. Hormonas. Sexo.*

Abstract

Migraine is a highly prevalent and disabling neurological disorder that imposes a substantial economic burden on patients and society. Epidemiological data show a higher incidence of the disease in women, starting from puberty throughout life, where it is closely tied to hormonal fluctuations. Despite this, migraine in men presents with unique characteristics in terms of symptoms, pain perception and comorbidities. Biological, genetic, epigenetic and psychosocial factors contribute to sex-related differences, and, therefore, to therapeutic response. Although preclinical studies have historically focused in male animals, men are underrepresented in clinical migraine research, overlooking critical male-specific aspects. Therefore, this review delves into the epidemiology, clinical presentation, and particular challenges of diagnosing and managing migraine in men. Additionally, the review evaluates current therapeutic strategies, underscoring the necessity for individualized approaches, to provide knowledge of sex-related differences in the pathophysiology and treatment of this condition.

Keywords: *Migraine. Men. Hormones. Sex.*

Correspondencia:
Alba López-Bravo
E-mail: alba.lopez.bravo@gmail.com

Fecha de recepción: 07-07-2026
Fecha de aceptación: 27-07-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000134

Disponible en internet: 09-11-2026
Kranion. 2026;21(3):116-121
www.kranion.es

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, incapacitante y con un elevado coste para el individuo y la sociedad. Se manifiesta con episodios recurrentes de cefalea, de localización habitualmente unilateral e intensidad moderada o grave, por lo que puede limitar las actividades cotidianas de las personas que la padecen[1]. Se estima que afecta al 15% de la población mundial, con una prevalencia tres veces menor en los hombres que en las mujeres[2]. Si bien la prevalencia anual en la infancia es comparable entre ambos sexos, se sitúa en torno al 4% en los chicos y el 6,4% en las chicas de entre 13 y 15 años, y la mayor disparidad tiene lugar a los 30 años, donde alcanza una proporción mujer: hombre de aproximadamente 3:1[3,4].

Sin embargo, las diferencias en la migraña entre hombres y mujeres no son solo epidemiológicas. Se han descrito variaciones en las manifestaciones clínicas y en las características de los ataques, incluyendo la duración, la frecuencia y los síntomas asociados[5,6]. También se han observado diferencias en la discapacidad y las comorbilidades asociadas a la migraña[7]. Finalmente, podría existir un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico diferente entre ambos sexos, lo que podría influir en la eficacia y tolerabilidad de ciertos fármacos empleados para el tratamiento de la migraña[8,9].

Factores biológicos, genéticos, epigenéticos y psicosociales podrían contribuir a las diferencias relacionadas con el sexo observadas en la migraña. Asimismo, hallazgos recientes sugieren que los nociceptores periféricos, primer eslabón en la transmisión del dolor, presentan dimorfismo sexual, lo que podría traducirse en diferencias en los mecanismos fisiopatológicos del dolor y, en consecuencia, en la respuesta terapéutica[10]. No obstante, el origen de estas diferencias aún no se ha dilucidado por completo.

Más allá de las diferencias biológicas inherentes a cada sexo, también hay factores relacionados con el género (que influyen, por ejemplo, en la búsqueda de atención sanitaria, en la percepción y comunicación del dolor, o en la respuesta al estrés) que pueden contribuir a las diferencias en la presentación de la migraña en hombres y mujeres[11].

Fisiopatología de la migraña en el hombre

Aunque no existen diferencias notables entre hombres y mujeres en la fisiopatología de la migraña, es posible que existan ciertas variaciones en la reacción al dolor y en la actividad neuronal de algunas áreas cerebrales. En este sentido, algunos estudios han descrito diferencias estructurales y funcionales entre ambos sexos. En particular, en los hombres podría existir una menor respuesta funcional frente a estímulos térmicos nocivos en áreas vinculadas al procesamiento emocional, como la amígdala y el giro hipocampal[12]. Sin embargo, la evidencia disponible al respecto es aún escasa.

La evidencia experimental indica que las hormonas sexuales tienen un papel modulador en la reactividad neuronal y vascular, participando en la regulación de los mecanismos nociceptivos. En la población masculina no se han observado diferencias significativas en los niveles plasmáticos de estrógenos en hombres con migraña, en comparación con controles sanos. Además de los estrógenos, la progesterona y la testosterona regulan funciones biológicas e influyen en la actividad de neurotransmisores y neuropéptidos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*CGRP*). No obstante, los datos acerca de su papel en la migraña y de las posibles diferencias relacionadas con el sexo sigue siendo limitada. En este contexto, Shields et al. observaron que los hombres con migraña crónica presentaban concentraciones totales de testosterona inferiores a los controles[13]. En contraste, otros trabajos no detectaron diferencias en los niveles séricos de testosterona entre hombres con migraña y controles sanos[14]. De forma similar, Li et al. reportaron niveles más altos de hormona liberadora de gonadotropina, implicada en la regulación de la producción testicular de testosterona, y niveles séricos de progesterona más bajos en hombres con migraña respecto al grupo control[15]. Aunque la evidencia sigue siendo limitada y con resultados heterogéneos, estas alteraciones en el equilibrio fisiológico de las hormonas sexuales podrían influir en la susceptibilidad individual al desarrollo de la migraña[11,16]. Además, otras hormonas como la prolactina, con efectos pronociceptivos, parece desempeñar un papel específico en las mujeres[17,18], mientras que la oxitocina podría tener propiedades antinociceptivas más pronunciadas en los hombres[19,20].

Como se ha comentado anteriormente, las alteraciones en el equilibrio hormonal podrían contribuir a explicar las diferencias relacionadas con el sexo observadas en la migraña[11,16]. No obstante, otros sistemas implicados en la fisiopatología de la migraña podrían contribuir a estas diferencias. En modelos preclínicos, se han descrito algunas diferencias relacionadas con el sexo en la vía del CGRP, incluyendo su liberación y

expresión de receptores[21]. En este contexto, en los hombres se ha descrito una menor sensibilidad a la activación de los canales TRPV1 y menor respuesta a la capsaicina, lo que podría asociarse con una menor liberación de CGRP[22,23]. De forma similar, la actividad del péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria-38 (PACAP-38) podría estar parcialmente regulada por los estrógenos y, en consecuencia, las mujeres podrían tener una mayor respuesta. Sin embargo, aún no se ha establecido el papel de estos hallazgos en las diferencias entre sexos observadas en la migraña[24,25]. Finalmente, otros sistemas moduladores del dolor como el sistema endocannabinoide o el sistema opioide podrían presentar diferencias dependientes del sexo[11].

Características de los ataques de migraña en el hombre

Los criterios diagnósticos de la migraña, definidos por la Clasificación Internacional de las Cefaleas 3.ª Edición (CIC-3), comprenden características como el dolor unilateral, el carácter pulsátil y el empeoramiento con la actividad física habitual[1]. Aunque algunos trabajos no han encontrado diferencias al respecto[26], otros estudios revelan que los hombres experimentan con menor frecuencia dolor unilateral, cualidad pulsátil y exacerbación con el movimiento[6]. Respecto a la duración de los ataques, la evidencia disponible sugiere que los hombres podrían presentar episodios más breves, independientemente del uso de medicación[6,27]. Por el contrario, la mayoría de los estudios no muestran diferencias en la frecuencia de los ataques; sin embargo, los hombres tienden a notificar menos los episodios de dolor, lo que podría suponer un sesgo en la valoración de estas diferencias. Los hombres refieren en general una menor intensidad del dolor, evaluada mediante la escala visual analógica (EVA), y presentan una mayor tolerancia al dolor y umbrales nociceptivos más altos que las mujeres ante estímulos dolorosos[28,29].

Los síntomas asociados, entre los que se incluyen náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia, forman parte de los criterios diagnósticos de esta entidad[1]. La evidencia actual señala que los hombres presentan con menor frecuencia náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, alodinia y síntomas autonómicos craneales, en comparación con las mujeres[5,6,7,26,27]. En relación con los síntomas prodrómicos, que afectan a aproximadamente el 30-80% de los pacientes con migraña, un estudio basado en el uso de cuestionarios observó que eran menos frecuentes en hombres[30], sin embargo otros trabajos no encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en cuanto a la presencia, frecuencia o duración de estos síntomas[20,31,32].

Una proporción importante de los pacientes con migraña identifica diversos factores desencadenantes de sus ataques. Los datos en relación con las diferencias de sexo en la prevalencia y tipos de factores desencadenantes son limitados. En este contexto, un estudio transversal que incluyó a 6.786 pacientes con migraña mostró que los hombres notificaban un menor número de factores desencadenantes que las mujeres, incluso tras excluir la menstruación del análisis[33]. Entre los 11 factores evaluados, únicamente el consumo de alcohol, el ejercicio físico y ciertos alimentos fueron más frecuentes en los hombres. Asimismo, según los resultados de otro trabajo que incluyó a 871 pacientes con migraña, de los cuáles el 27% eran hombres, el exceso de sueño podría constituir un desencadenante más frecuente en esta población[34]. Una de las hipótesis para explicar estas posibles diferencias se basa en el papel de las fluctuaciones de las hormonas sexuales; estos cambios podrían alterar la excitabilidad neuronal, reduciendo el umbral de la migraña en las mujeres y, en consecuencia, incrementando su vulnerabilidad frente a diversos desencadenantes externos[33,35].

Comorbilidades de la migraña en el hombre

La migraña es una enfermedad que se presenta de forma comórbida con una variedad de enfermedades[36]. La presencia de comorbilidades puede condicionar la respuesta terapéutica y la evolución de la enfermedad. La investigación sobre las diferencias de sexo en las comorbilidades de la migraña es limitada. Un estudio en 8.044 gemelos con migraña mostró que los hombres presentaban un menor número de comorbilidades (7 frente a 18)[37]. En la misma línea, otro estudio identificó perfiles de comorbilidad diferentes según el sexo; mientras que los hombres eran más propensos a comorbilidades como la hipertensión arterial, la dislipemia o el hipotiroidismo, en las mujeres fueron más frecuentes las afecciones psiquiátricas como la depresión y la ansiedad[38]. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, debido al posible sesgo de género presente en el diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas, lo que podría contribuir a su infradiagnóstico en hombres[39]. Mención especial merece la comorbilidad cardiovascular, de forma que algunos estudios han sugerido que los hombres

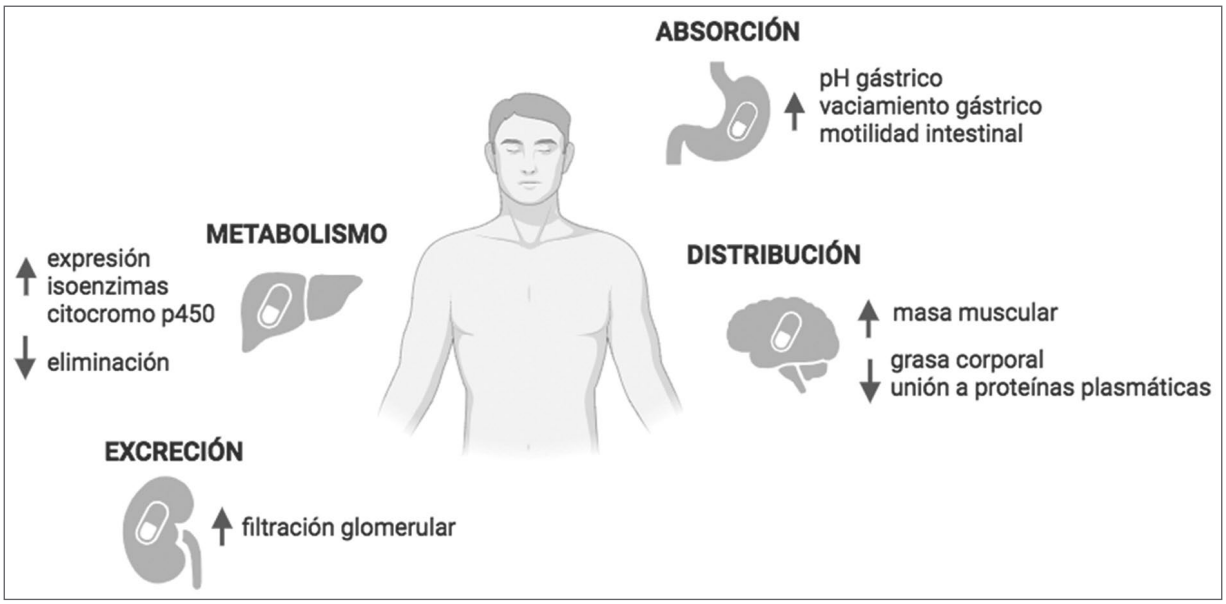


Figura 1. Mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos que, en teoría, podrían afectar a las diferencias en la respuesta terapéutica entre hombres y mujeres con migraña (*adaptada de Gazerani et al.[9]; figura creada con Biorender*).

menores de 60 años con migraña presentan un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico que aquellos que no la padecen[40]. Además, en los pacientes con migraña con aura, se ha descrito un posible incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en la población masculina[41].

Tratamiento de la migraña en el hombre

La variabilidad de la respuesta farmacológica depende de factores biológicos intrínsecos (p. ej., sexo o edad), ambientales y/o psicosociales. En relación con el sexo, existen diferencias en la biodisponibilidad, la distribución, el metabolismo y la eliminación de fármacos (Fig. 1)[8,9]. Esto se debe a variaciones en la homeostasis, la composición de la grasa corporal y la regulación endocrina. En este sentido, los hombres tienen, en general, mayor talla, peso corporal y área de superficie, lo que resulta en un mayor volumen de distribución. Como resultado de un mayor flujo hepático y una mayor tasa de filtración glomerular, los hombres tienen una eliminación más rápida para la mayoría de los fármacos[8,9]. Adicionalmente, existen diferencias entre ambos sexos en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas y en la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como el citocromo P450 (CYP450)[8]. Finalmente, la expresión de algunos receptores como el del CGRP o el del *N*-metil-d-aspartato (NMDA), es diferente en hombres y mujeres, lo que podría sugerir mecanismos relacionados con la farmacodinamia[9].

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres podrían afectar a la eficacia y tolerabilidad de algunos fármacos. Mientras que los hombres generalmente tienen una eliminación más rápida, las mujeres tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos (EA), siendo además más graves[42]. De la misma forma, algunos fármacos podrían ser más efectivos en hombres que en mujeres o viceversa. Sin embargo, la relevancia clínica de estas diferencias sigue sin estar clara para muchas de las terapias empleadas comúnmente en la migraña y los estudios pivotales suelen presentar una baja representación masculina y carecen de la potencia estadística necesaria para discernir resultados específicos de cada sexo.

Los hallazgos sobre la medicación aguda son contradictorios y la evidencia disponible se centra en otras afecciones dolorosas. Aunque algunos trabajos apuntan a una eficacia específica según el sexo, de algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o ketorolaco, su relevancia en la migraña no está clara[9]. Otros AINE, como el ácido acetilsalicílico, se absorben y eliminan de forma más lenta en los hombres, sin haberse demostrado repercusión clínica en la eficacia[9]. La biodisponibilidad y concentración plasmática máxima de los triptanes podría ser menor en hombres, sin correlacionarse con diferencias en la respuesta, a excepción de un menor riesgo de

recurrencia del dolor y de EA en este sexo[43]. Hasta el momento, no se ha informado ninguna diferencia farmacocinética específica del sexo para los ditanes, agonistas del receptor 5-HT1F[44]. En contraste, los gepantes podrían ser más eficaces en el tratamiento agudo en mujeres; su elevada unión a proteínas plasmáticas y un metabolismo mediado por los citocromos P3A4 (CYP3A4) y P2C9 (CYP2C9) podría explicar estas diferencias, siendo crucial considerar posibles dimorfismos sexuales en el futuro[45].

Respecto al tratamiento preventivo, la evidencia es limitada. Algunos betabloqueantes podrían tener una mayor tasa de depuración y eliminación en hombres, lo que supondría una menor exposición sistémica[46]. De forma similar, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían alcanzar una menor concentración plasmática, debido a un mayor metabolismo hepático[9]. Por otra parte, los datos clínicos sobre topiramato o verapamilo provienen de cohortes con epilepsia, sin haberse explorado específicamente en el contexto de la migraña. Si bien es crucial reconocer la mayor prevalencia de EA en mujeres, algunos como la disfunción sexual asociada a la amitriptilina es hasta seis veces más frecuente en hombres[47] y el uso de betabloqueantes supone un riesgo de disfunción eréctil en más del 10% de estos[48]. Pese a las diferencias relacionadas con el sexo en la farmacología del CGRP, hasta el momento los resultados en la eficacia para los gepantes y anticuerpos monoclonales anti-CGRP son similares en ambos sexos[45,49].

Como se ha comentado anteriormente, diversos estudios indican que la presentación clínica de la migraña difiere entre hombres y mujeres.

Adicionalmente, el dimorfismo sexual en la biología de la nocicepción plantea la posibilidad de que exista una respuesta sexualmente dimórfica al tratamiento. Sin embargo, en la investigación clínica en migraña los hombres suelen estar infrarrepresentados, lo que limita la potencia estadística y aumenta el riesgo de sesgos en los resultados[50]. En contraste, la investigación preclínica se ha realizado tradicionalmente en animales machos, con el objetivo de minimizar el impacto hormonal en los animales hembras[51]. Esto reduce la oportunidad de investigar las diferencias de sexo en la fisiopatología de la migraña. Por ello, el diseño de futuros ensayos preclínicos y clínicos en migraña debería incluir todos estos aspectos, con el fin de obtener evidencia más sólida y extrapolable, así como favorecer el desarrollo de terapias específicas para cada sexo en los pacientes con cefalea y otras afecciones dolorosas.

Conclusiones

La evidencia sobre las diferencias de la migraña entre hombres y mujeres continúa siendo limitada debido a la histórica infrarrepresentación de los hombres en los estudios epidemiológicos y clínicos. Esta brecha metodológica limita la comprensión de la fisiopatología y las manifestaciones clínicas en la población masculina, lo que puede contribuir al infradiagnóstico y al infratratamiento. Por ello, resulta prioritario impulsar estrategias que favorezcan el acceso de los hombres a la atención sanitaria y reduzcan el estigma sociocultural asociado a esta enfermedad. Asimismo, las investigaciones futuras deberían garantizar una representación equilibrada de ambos sexos, con el fin de profundizar en el análisis de las diferencias relacionadas con el sexo y el género en la migraña.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021;397(10283):1485-95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7
3. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen van den Brink A, Rohmann JL. Giving researchers a headache - Sex and gender differences in migraine. Front Neurol. 2020;11:549038. doi: 10.3389/fneur.2020.549038

4. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. Cephalalgia. 2010;30(9):1065-72. doi: 10.1177/0333102409355601
5. Verhagen IE, van der Arend BWH, van Casteren DS, le Cessie S, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in migraine attack characteristics: a longitudinal E-diary study. Headache. 2023; 63(3):333-41. doi: 10.1111/head.14488
6. Chalmer MA, Kogelman LJA, Callesen I, Christensen CG, Techlo TR, Møller PL, et al. Sex differences in clinical characteristics of migraine and its burden: a population-based study. Eur J Neurol. 2023; 30(6):1774-84. doi: 10.1111/ene.15778
7. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. Cephalalgia. 2003;23(7):519-27. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00568.x
8. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2003;42(2):107-21. doi: 10.2165/00003088-200342020-00001
9. Gazerani P, Cairns BE. Sex-specific pharmacotherapy for migraine: a narrative review. Front Neurosci. 2020;14:222. doi: 10.3389/fnins.2020.00222
10. Stratton H, Lee G, Dolatyari M, Ghetti A, Cotta T, Mitchell S, et al. Nociceptors are functionally male or female: from mouse to monkey to man. Brain. 2024;147(12):4280-91. doi: 10.1093/brain/awae179
11. Fitzek MP, Boucherie DM, de Vries T, Handtmann C, Fathi H, Raffaelli B, et al. Migraine in men. J Headache Pain. 2025;26(1):3. doi: 10.1186/s10194-024-01936-7
12. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. Brain. 2012;135(Pt 8):2546-59. doi: 10.1093/brain/aws175
13. Shields LBE, Seifert T, Shelton BJ, Plato BM. Testosterone levels in men with chronic migraine. Neurol Int. 2019;11(2):8079. doi: 10.4081/ni.2019.8079
14. van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, van Zwet EW, Dekkers OM, Terwindt GM, MaassenVanDenBrink A, et al. Female sex hormones in men with migraine. Neurology. 2018;91(4):e374-e381. doi: 10.1212/WNL.0000000000005855
15. Li W, Diao X, Chen C, Li C, Zhang Y, Li Y. Changes in hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in migraine patients. J Clin Neurosci. 2018;50:165-71. doi: 10.1016/j.jocn.2017.11.011
16. Kobus M, Sitek A, Antoszewski B, Rożniecki J, Pełka J, Żądzińska E. Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraine in adults. J Headache Pain. 2021;22(1):119. doi: 10.1186/s10194-021-01326-3
17. Avona A, Mason BN, Burgos-Vega C, Hovhannisyan AH, Belugin SN, Mecklenburg J, et al. Meningeal CGRP-prolactin interaction evokes female-specific migraine behavior. Ann Neurol. 2021;89(6):1129-44. doi: 10.1002/ana.26070
18. Szewczyk AK, Ulutas S, Aktürk T, Al-Hassany L, Börner C, Cernigliaro F, et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Prolactin and oxytocin: potential targets for migraine treatment. J Headache Pain. 2023;24(1):31. doi: 10.1186/s10194-023-01557-6
19. Pfeifer AC, Schroeder-Pfeifer P, Schneider E, Schick M, Heinrichs M, Bodenmann G, et al. Oxytocin and positive couple interaction affect the perception of wound pain in everyday life. Mol Pain. 2020;16:1744806920918692. doi: 10.1177/1744806920918692
20. Wang Y, Pan Q, Tian R, Wen Q, Qin G, Zhang D, et al. Repeated oxytocin prevents central sensitization by regulating synaptic plasticity via oxytocin receptor in a chronic migraine mouse model. J Headache Pain. 2021;22(1):84. doi: 10.1186/s10194-021-01299-3
21. Ji Y, Rizk A, Voulalas P, Aljohani H, Akerman S, Dussor G, et al. Sex differences in the expression of calcitonin gene-related peptide receptor components in the spinal trigeminal nucleus. Neurobiol Pain. 2019;6:100031. doi: 10.1016/j.ynpai.2019.100031
22. Gazerani P, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. Pain. 2005;118(1-2):155-63. doi: 10.1016/j.pain.2005.08.009
23. Ibrahimi K, Vermeersch S, Frederiks P, Geldhof V, Draulans C, Buntinx L, et al. The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow. Cephalalgia. 2017;37(12):1164-72. doi: 10.1177/0333102416668659
24. Ramikie TS, Ressler KJ. Stress-related disorders, pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP)ergic system, and sex differences. Dialogues Clin Neurosci. 2016;18(4):403-13. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/kressler
25. Storch E, Overeem LH, Terhart M, Fitzek MP, Lange KS, Reuter U, et al. PACAP-38 and sex hormones in women with migraine: exploratory analysis of a cross-sectional, matched cohort study. J Headache Pain. 2024;25(1):98. doi: 10.1186/s10194-024-01804-4. Erratum in: J Headache Pain. 2024;25(1):188. doi: 10.1186/s10194-024-01898-w
26. Muñoz Gómez E, Aguilar Rodríguez M, Serra Añó P, Sempere Rubio N, Mollà Casanova S, Inglés M. Sex-related differences in migraine clinical features by frequency of occurrence: a cross-sectional study. Scand J Pain. 2023;23(3):553-62. doi: 10.1515/sjpain-2022-0152
27. Bolay H, Ozge A, Saginc P, Orekici G, Uludüz D, Yalın O, et al. Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. Cephalalgia. 2015;35(9):792-800. doi: 10.1177/0333102414559735
28. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. Pain. 1998;74(2-3):181-7. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00199-1
29. Jiménez-Trujillo I, López-de-Andrés A, Del Barrio JL, Hernández-Barrera V, Valero-de-Bernabé M, Jiménez-García R. Gender differences in the prevalence and characteristics of pain in Spain: report from a population-based study. Pain Med. 2019;20(12):2349-59. doi: 10.1093/pm/pnz004
30. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. Cephalalgia. 2006;26(10):1209-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x
31. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia. 2006;26(9):1051-60. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x
32. Wang X, Yin Z, Lian Y, Xu Y, Li Y, Liu J, et al. Premonitory symptoms in migraine from China: A multi-clinic study of 4821 patients. Cephalalgia. 2021;41(9):991-1003. doi: 10.1177/0333102421997850
33. van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GL, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: a cross-sectional study. Cephalalgia. 2021;41(6):643-8. doi: 10.1177/0333102420974362
34. Akarsu EO, Baykan B, Ertaş M, Zarifoğlu M, Kocasoy Orhan E, Saip S, et al. sex differences of migraine: results of a nationwide home-based study in Turkey. Noro Psikiyatr Ars. 2019;57(2):126-30. doi: 10.29399/npa.23240
35. Maurer AJ, Lissounov A, Knezevic I, Candido KD, Knezevic NN. Pain and sex hormones: a review of current understanding. Pain Manag. 2016;6(3):285-96. doi: 10.2217/pmt-2015-0002
36. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. Curr Opin Neurol. 2005;18(3):305-10. doi: 10.1097/01.wco.0000169750. 52406.a2
37. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. Cephalalgia. 2011;31(1):43-64. doi: 10.1177/0333102410373159
38. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. Headache. 2007;47(6):857-65. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00814.x
39. Claréus B, Renström EA. Physicians' gender bias in the diagnostic assessment of medically unexplained symptoms and its effect on patient-physician relations. Scand J Psychol. 2019;60(4):338-47. doi: 10.1111/sjop.12545
40. Fuglsang CH, Pedersen L, Schmidt M, Vandenbroucke JP, Bøtker HE, Sørensen HT. Migraine and risk of premature myocardial infarction and stroke among men and women: aDanish population-based cohort study. PLoS Med. 2023;20(6):e1004238. doi: 10.1371/journal.pmed.1004238
41. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. BMJ. 2010;341:c3966. doi: 10.1136/bmj.c3966
42. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: a review of the literature. Adv Ther. 2020;37(2):644-55. doi: 10.1007/s12325-019-01201-3
43. van Casteren DS, Couturier EG M, Maassen van den Brink A. Sex and gender aspects of migraine treatment. En: Maassen van den Brink A, Macgregor EA, editores. Gender and Migraine. Cham: Springer Nature; 2019. pp. 31-44.
44. Takeshima T, Komori M, Tanji Y, Ozeki A, Tatsuoka Y. Efficacy of lasmiditan across patient and migraine characteristics in Japanese patients with migraine: a secondary analysis of the MONONOFU trial. Adv Ther. 2022;39(11):5274-88. doi: 10.1007/s12325-022-02304-0
45. Porreca F, Navratilova E, Hirman J, van den Brink AM, Lipton RB, Dodick DW. Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. Cephalalgia. 2024;44(3):3331024241238153. doi: 10.1177/03331024241238153
46. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2009;48(3):143-57. doi: 10.2165/00003088-200948030-00001
47. Chen LW, Chen MY, Lian ZP, Lin HS, Chien CC, Yin HL, et al. Amitriptyline and sexual function: a systematic review updated for sexual health practice. Am J Mens Health. 2018;12(2):370-9. doi: 10.1177/1557988317734519
48. Manolis A, Doumas M, Ferri C, Mancia G. Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy: Focus on β-blockers. Eur J Intern Med. 2020;81:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.009
49. Hong JB, Lange KS, Overeem LH, Triller P, Raffaelli B, Reuter U. A scoping review and meta-analysis of anti-CGRP monoclonal antibodies: predicting response. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(7):934. doi: 10.3390/ph16070934
50. Amir BY, Yaacov B, Guy B, Gad P, Itzhak W, Gal I. Headaches in women undergoing in vitro fertilization and embryo-transfer treatment. Headache. 2005;45(3):215-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05047.x
51. Bolay H, Berman NE, Akcali D. Sex-related differences in animal models of migraine headache. Headache. 2011; 51(6):891-904. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01903.x

Kranion

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nexopatías: perspectivas conectómicas en la enfermedad de Alzheimer y las ataxias cerebelosas

Nexopathies: connectomic perspectives in Alzheimer's disease and cerebellar ataxias

Lázaro R. Bruceta[1], Cristian Colomé-Pérez[2] y Arletty M. Ávila[1]*

[1]Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín; [2]Departamento Pedagogía-Psicología, Facultad Ciencias de la Educación, Universidad de Holguín. Holguín, Cuba

Resumen

El conectoma (la descripción integral de la arquitectura de las conexiones neuronales) ha transformado la comprensión de la neurodegeneración al desplazar el foco desde lesiones localizadas hacia la dinámica de redes distribuidas que sustentan la función cerebral. Esta revisión sintetiza hallazgos metodológicos y clínicos de la conectómica estructural y funcional, incluyendo la resonancia magnética por difusión (dMRI) y tractografía, la resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) y técnicas electrofisiológicas como el electroencefalograma (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG). Se examina cómo las propiedades topológicas de las redes (nodos centrales [hubs], modularidad y eficiencia global) condicionan la vulnerabilidad y la propagación de proteinopatías. Se comparan la enfermedad de Alzheimer, con afectación temprana de la red por defecto (DMN), hipoconectividad y pérdida de eficiencia de largo alcance, y las ataxias degenerativas, caracterizadas por la alteración de los circuitos cerebelo-corticales y procesos de reorganización compensatoria para ilustrar un principio común: la degeneración como desintegración de redes. Asimismo, se revisan avances en biomarcadores conectómicos predictivos y en estrategias de neuromodulación guiadas por conectoma, entre las que se incluyen la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), la estimulación cerebral profunda (DBS) y la estimulación transcraneal con corriente continua (tDCS). En conjunto, este enfoque facilita la estratificación de pacientes y orienta intervenciones dirigidas a restaurar la comunicación de red más que a reparar regiones aisladas.

Palabras clave: *Conectoma. Neurodegeneración. Alzheimer. Ataxia cerebelosa.*

Abstract

The connectome (the comprehensive description of the architecture of neural connections) has transformed the understanding of neurodegeneration by shifting the focus from localized lesions to the dynamics of distributed networks that sustain brain function. This review synthesizes methodological and clinical findings from structural and functional connectomics, including diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) and tractography, resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), and electrophysiological techniques such as electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG). It examines how network topological properties (such as hubs, modularity, and global efficiency) shape vulnerability and the propagation of proteinopathies. A comparative analysis of Alzheimer's disease, characterized by early involvement of the default mode network (DMN), hypoconnectivity, and loss of long-range efficiency, and degenerative ataxias, marked by primary disruption of cerebello-cortical circuits and compensatory reorganization illustrates a shared principle: degeneration as network disintegration. In addition, advances in predictive connectomic biomarkers and connectome-guided neuromodulation

***Correspondencia:**
Lázaro R. Bruceta
E-mail: lazarobruceta@gmail.com

Fecha de recepción: 07-07-2026
Fecha de aceptación: 27-07-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000135

Disponible en internet: 09-11-2026
Kranion. 2026;21(3):122-131
www.kranion.es

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

strategies, including repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), deep brain stimulation (DBS), and transcranial direct current stimulation (tDCS), are reviewed. Overall, a connectome-based perspective facilitates patient stratification and supports therapeutic interventions aimed at restoring network communication rather than repairing isolated brain regions.

Keywords: *Connectome. Neurodegeneration. Alzheimer's disease. Cerebellar ataxia.*

Introducción

El término conectoma se definió por primera vez como una descripción estructural integral de la red de elementos y conexiones que conforman el cerebro humano[1]. Este concepto surge como una evolución de los estudios históricos de la neuroanatomía y la conectividad cerebral, que desde el siglo XVII buscaban relacionar la organización de las fibras con la función[2].

A lo largo del tiempo, aportes como los mapas de fibras de Flechsig y Dejerine, las asociaciones clínicas de Wernicke, las propuestas de Meynert y, en el siglo versalites, el conectoma completo de *Caenorhabditis elegans*, fueron cimentando la idea de que la estructura de las conexiones es inseparable de la función. Este marco se consolidó a inicios del siglo versalites gracias al avance de la neuroimagen (particularmente la tractografía por tensor difusión) y a la aplicación de la teoría de redes al estudio cerebral[2].

El conectoma ha transformado profundamente nuestra comprensión de las funciones neurocognitivas al desplazar la mirada desde regiones cerebrales aisladas hacia la dinámica de redes. Tradicionalmente, los estudios se centraban en localizar funciones en áreas específicas, como el área de Broca para el lenguaje o el hipocampo para la memoria. Sin embargo, el mapeo del conectoma ha mostrado que las funciones neurocognitivas no emergen de regiones individuales, sino de la interacción coordinada entre múltiples nodos distribuidos en todo el cerebro[3].

Esto implica que las funciones neurocognitivas son una propiedad emergente de redes estructurales y funcionales que equilibran segregación modular (especialización de funciones dentro de subredes) e integración global (coordinación entre ellas). Además, se ha evidenciado que las diferencias interindividuales en el conectoma explican variabilidad en el rendimiento intelectual y que la plasticidad de las redes permite reorganización tras lesiones o aprendizaje, ofreciendo nuevas perspectivas para la rehabilitación. Así, el conectoma redefine las funciones neurocognitivas como el resultado dinámico de un sistema distribuido y flexible que adapta su arquitectura a las demandas del entorno[3].

El marco del conectoma resulta fundamental para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas porque permite comprender cómo la afección no se limita a regiones cerebrales aisladas, sino que se propaga siguiendo la arquitectura de las redes neuronales. Al integrar información sobre la organización estructural y funcional del cerebro, este enfoque ayuda a explicar la heterogeneidad clínica y anatomo-funcional entre pacientes, identificar regiones vulnerables según su rol en la red y modelar trayectorias de progresión de la enfermedad. Además, proporciona herramientas para detectar alteraciones tempranas de conectividad, relacionar la propagación de proteínas patológicas con la topología cerebral y orientar estrategias terapéuticas más personalizadas, acercando el campo hacia una medicina de precisión en neurología[4].

Analizar conjuntamente enfermedades como el alzhéimer y la ataxia cerebelosa bajo el enfoque conectómico permite ir más allá de una descripción sindrómica (conjunto de signos y síntomas que aparecen asociados, sin necesariamente especificar la causa subyacente) y reconocerlas como expresiones de un mismo principio: la degeneración selectiva de redes cerebrales vulnerables. Los procesos neurodegenerativos no se limitan a áreas aisladas, sino que se diseminan de manera difusiva a través de redes intrínsecas, siguiendo patrones de conectividad y modulados por las características de cada proteinopatía[5].

El término nexopatía, introducido por Warren, Rohrer y Hardy, describe un paradigma que integra la biología molecular y la neuroconectividad, al concebir las enfermedades neurodegenerativas como procesos de desintegración de red mediados por la propagación de proteínas patológicas dentro de la arquitectura del conectoma[5].

Para profundizar en la delimitación teórica y en la identificación de vacíos de conocimiento, se realizó un *screening* del conocimiento aportado en congruencia con los ejes conceptuales de la investigación utilizando la plataforma Lens.org como herramienta de apoyo, con una aproximación mixta que integra métodos cuantitativos y cualitativos. Las categorías de análisis se definieron a partir de los ejes conceptuales del trabajo: *connectome*, *nexopathy*, *neurodegeneration*, *Alzheimer's*

disease y *cerebellar ataxia*. El análisis cualitativo entre categorías sugiere que la conceptualización explícita de estas enfermedades como nexopatías no ha sido ampliamente desarrollada en la literatura, tal como se muestra en la figura 1.

Esta exploración descriptiva pone de manifiesto el uso limitado y no consolidado del término nexopatía en el ámbito de la neurodegeneración, particularmente en relación con la enfermedad de Alzheimer y las ataxias cerebelosas. En este contexto, el presente trabajo adopta una aproximación integradora y conceptual orientada a articular los avances de la conectómica estructural y funcional con una lectura topológica de estos procesos sin pretender establecer una categoría nosológica formal, sino un marco conceptual útil para interpretar la vulnerabilidad y la disrupción de redes en distintos cuadros neurodegenerativos.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar, desde una perspectiva conectómica, los principios neurobiológicos que subyacen a la desintegración y reorganización de las redes cerebrales en las enfermedades neurodegenerativas, tomando como modelos paradigmáticos la enfermedad de Alzheimer y las ataxias cerebelosas.

Mediante una revisión narrativa, se busca comparar los patrones de alteración estructural y funcional en ambos cuadros, identificar los mecanismos compensatorios de plasticidad de red y discutir las implicaciones clínicas y conceptuales de entender la neurodegeneración como un proceso dinámico de desconexión sistémica más que de daño regional aislado.

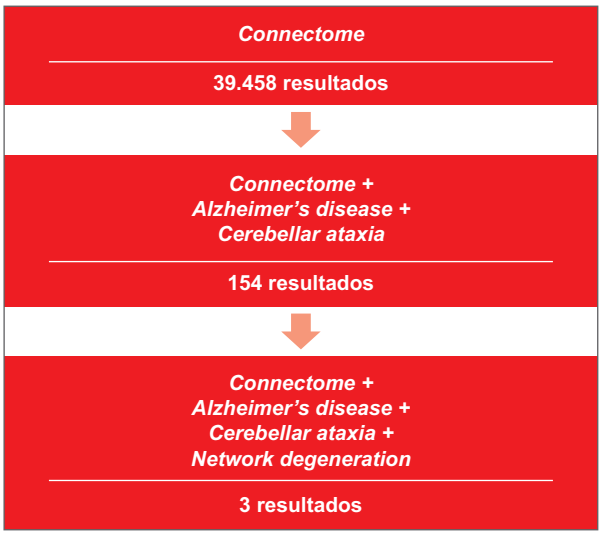


Figura 1. Diagrama de flujo de los resultados del *screening* de la bibliografía. Se observa una reducción progresiva de las publicaciones y el escaso desarrollo del concepto de nexopatía en la literatura sobre la enfermedad de Alzheimer y ataxias.

Conectoma

En el marco del conectoma cobra particular importancia la distinción entre conectoma estructural y conectoma funcional, puesto que ambos ofrecen perspectivas complementarias sobre la organización cerebral. El primero se refiere al entramado físico de fibras de sustancia blanca que conforma la infraestructura anatómica de las redes neuronales, mientras que el segundo describe los patrones dinámicos de coactivación y sincronización entre regiones, observables mediante técnicas como imagen por resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) o electroencefalografía (EEG), que reflejan cómo el cerebro analiza y sintetiza información en distintos contextos[6].

Aunque la arquitectura estructural proporciona el andamiaje sobre el cual se sostienen las interacciones funcionales, la relación entre ambos niveles no es rígida: un mismo sustrato anatómico puede dar lugar a configuraciones funcionales diversas, moduladas por la tarea, las funciones neurocognitivas o la plasticidad neuronal. Esta diferenciación amplía la comprensión del conectoma como un sistema dinámico y abre un horizonte para interpretar cómo las funciones neurocognitivas emergen de la interacción entre estructura y función, aspecto clave en investigación básica y en aplicaciones clínicas[6].

Desde la perspectiva metodológica, el mapeo del conectoma humano se sustenta principalmente en técnicas de neuroimagen estructural y funcional. Entre ellas, la imagen por resonancia magnética de difusión (dMRI, *diffusion magnetic resonance imaging*), especialmente la tractografía por tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging tractography*), permite reconstruir *in vivo* las vías de sustancia blanca y establecer mapas de conectividad estructural a escala macroscópica. La fMRI, tanto en reposo como durante tareas, posibilita la estimación de la conectividad funcional mediante la correlación temporal de señales dependientes del nivel de oxígeno en sangre (BOLD, *blood oxygen level dependent*) entre distintas regiones cerebrales[7].

Métodos complementarios como el EEG y la magnetoencefalografía (MEG) añaden una visión de alta resolución temporal sobre la dinámica funcional, aunque con menor precisión espacial. Estos enfoques convergen en la construcción de matrices de conectividad, donde los nodos representan regiones cerebrales definidas por parcelación y las aristas cuantifican la fuerza

estructural o funcional de las conexiones. La integración multimodal de estas técnicas, junto con el uso de herramientas analíticas derivadas de la teoría de grafos, permite caracterizar la organización jerárquica y modular del cerebro humano, aunque persisten desafíos técnicos y conceptuales que limitan la resolución y exactitud de los mapas actuales[7].

Para entender la organización de estas redes resulta útil aplicar métricas provenientes de la teoría de redes complejas. En el estudio de las redes cerebrales, las propiedades de coeficiente de agrupamiento (*clustering*), modularidad y nodos centrales de la red (*hubs*) se reconocen como fundamentales. El *clustering* refleja la tendencia de las regiones a formar grupos densamente interconectados, lo que facilita la especialización local en funciones cognitivas específicas. La modularidad describe la división de la red en módulos o comunidades con alta conectividad interna y baja conectividad externa, favoreciendo la segregación funcional y la eficiencia en el procesamiento de información[8]. Finalmente, los *hubs*, y en particular los *hubs* de conexión, desempeñan un papel esencial al vincular distintos módulos entre sí: actúan como nodos estratégicos que sostienen la integración global sin comprometer la segregación modular. Estos *hubs* incrementan la modularidad global y, al mismo tiempo, facilitan la comunicación intermodular, lo que se traduce en un mejor desempeño cognitivo. De este modo, la interacción entre *clustering*, modularidad y *hubs* proporciona un marco explicativo novedoso sobre cómo el cerebro equilibra especialización e integración en apoyo a la actividad cognitiva-afectiva humana[9].

Mirando hacia el futuro, a pesar de los numerosos desafíos y limitaciones, parece probable que el conectoma cambie la manera en que se concibe y se estudia el cerebro. Algunos de estos cambios ya han comenzado: un redescubrimiento del «pensamiento en red» como contrapeso necesario a la ciencia reduccionista, un resurgimiento del interés en registrar las diferencias individuales a lo largo de la población humana y el desarrollo de nuevos enfoques de red para las lesiones y trastornos cerebrales[2].

Conectoma y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo y multifactorial caracterizado por la acumulación de placas de β-amiloide extracelulares y ovillos neurofibrilares formados por proteína tau hiperfosforilada que desencadenan disfunción sináptica, pérdida neuronal y atrofia cerebral progresiva. Esta afección implica una compleja interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales que afectan la homeostasis neuronal, el metabolismo energético y los mecanismos de eliminación proteica[9].

Estas alteraciones conducen a un deterioro gradual de la memoria y otras funciones cognitivas, acompañado de cambios conductuales y emocionales. Desde una perspectiva sistémica, el alzhéimer representa una disrupción en redes cerebrales críticas, lo que explica su curso clínico heterogéneo y su resistencia a tratamientos unidimensionales[9].

En la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones conectómicas se concentran en redes clave que sostienen la memoria y las funciones neurocognitivas. El hipocampo y sus conexiones con el neocórtex se ven tempranamente comprometidos, lo que se traduce en disfunciones progresivas de la red por defecto (DMN, *default mode network*), especialmente en regiones como el precúneo y la corteza cingulada posterior[10].

Paralelamente, se identifican cambios en la red ejecutiva central (CEN, *central executive network*), responsables del control cognitivo y las funciones ejecutivas, así como en los sistemas anterior-temporal y posterior-medial, cuya interacción anómala refleja la propagación de la enfermedad desde regiones temporales hacia nodos de integración cortical. En conjunto, estos hallazgos evidencian que el alzhéimer no afecta a regiones aisladas, sino que altera de forma diferencial redes de memoria, control e integración, lo que explica tanto la heterogeneidad clínica como la progresión de la enfermedad[10].

Las alteraciones en la conectividad funcional del cerebro explican en gran medida la manifestación clínica de los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que los patrones de conectividad dirigida del hipocampo (una estructura central en los circuitos de memoria) se encuentran significativamente alterados en pacientes con deterioro cognitivo leve y alzhéimer, afectando la comunicación hacia regiones frontales, temporales y cinguladas[11].

Estas disrupciones en el flujo de información se correlacionan directamente con el rendimiento en pruebas cognitivas globales y con la gravedad de síntomas como la pérdida de memoria, la desorientación y el deterioro del juicio. En conjunto, estos hallazgos evidencian que la degeneración sináptica y la desorganización de las redes cerebrales representan además de un fenómeno estructural, el sustrato funcional que da origen a las manifestaciones clínicas características del alzhéimer[11].

Los estudios de conectómica estructural mediante DTI y tractografía en la enfermedad de Alzheimer muestran alteraciones tempranas y significativas en la integridad de las redes de sustancia blanca incluso en etapas preclínicas. En particular, se observa una reducción en la conectividad estructural de la CEN en portadores de mutaciones de alzhéimer autosómico dominante en comparación con no portadores, lo que sugiere que este deterioro estructural precede a la manifestación clínica de la demencia[12].

Además, esta disminución en la eficiencia global de la conectividad se correlaciona con los años estimados para el inicio de los síntomas, lo que refuerza su potencial como biomarcador de progresión de la enfermedad. Estos hallazgos subrayan el valor de la conectómica estructural para detectar cambios cerebrales sutiles en poblaciones de riesgo y comprender cómo la desconexión de redes cerebrales específicas contribuye a la neurodegeneración en el alzhéimer[13].

Los estudios de conectómica funcional mediante imagen por fMRI en reposo (rs-fMRI, *resting-state functional* MRI) sugieren la existencia de alteraciones consistentes en la conectividad intrínseca de redes cerebrales de gran escala en la enfermedad de Alzheimer y en el deterioro cognitivo leve. El hallazgo más sólido es la hipoconectividad en la DMN, localizada específicamente en regiones del precúneo y la corteza cingulada posterior, observable tanto en deterioro cognitivo leve como en la enfermedad de Alzheimer establecida[13].

Paralelamente, se identifica un patrón de hiperconectividad en la red de saliencia (SN, *salience network*) en pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve, así como en la red límbica (LN, *limbic network*) en sujetos con deterioro cognitivo leve, lo que podría reflejar mecanismos compensatorios o de desregulación temprana. La convergencia de estas alteraciones en redes multimodales sugiere una vulnerabilidad selectiva de los *hubs* cerebrales de alto costo metabólico a los factores patológicos de la enfermedad de Alzheimer. En conjunto, estos resultados posicionan a la conectividad funcional en reposo como un biomarcador prometedor de la disfunción neuronal temprana en el *continuum* de la enfermedad de Alzheimer[13].

En la enfermedad de Alzheimer, la desconexión cerebral afecta de forma diferenciada a los niveles local y global de la red funcional. La pérdida de conexiones locales se manifiesta como una disminución de la amplitud y homogeneidad de las oscilaciones BOLD (ALFF y ReHo) en regiones específicas de la DMN, especialmente en el precúneo, la corteza cingulada posterior y las áreas temporoparietales, lo que refleja disfunción regional en nodos críticos del sistema[14].

En cambio, la pérdida global de eficiencia surge de la disminución selectiva de las conexiones de larga distancia, sobre todo entre componentes anteriores y posteriores de dicha red, lo que provoca una caída en la eficiencia global y nodal del cerebro. Mientras las alteraciones locales comprometen la especialización funcional de regiones específicas, la reducción de conectividad de largo alcance deteriora la integración entre sistemas cerebrales, dando lugar a una organización más fragmentada y menos eficiente que podría explicar la progresión del deterioro cognitivo en el alzhéimer[14].

En los últimos años, los biomarcadores conectómicos han emergido como herramientas prometedoras para el diagnóstico precoz del alzhéimer al reflejar alteraciones en la organización estructural y funcional de las redes cerebrales antes de que se manifieste el deterioro clínico. La reducción de la conectividad funcional en la DMN y la CEN, observable mediante fMRI en reposo, constituye uno de los marcadores más tempranos de disfunción cerebral[15].

A nivel estructural, la disminución de la integridad de la sustancia blanca detectada por DTI (en tractos como el cíngulo y el fascículo uncinado) y la pérdida de eficiencia global de la red cortical medida con teoría de grafos se correlacionan con acumulación de amiloide y tau en fases preclínicas. Estas métricas conectómicas, junto con el acoplamiento alterado entre la CEN, SN y DMN, se proponen como biomarcadores integradores capaces de detectar la disrupción de la comunicación neuronal global que precede al daño estructural y a los síntomas cognitivos del alzhéimer[15].

La conectómica basada en difusión ha demostrado ser una herramienta poderosa para predecir la progresión del alzhéimer, al cuantificar los cambios sutiles en la arquitectura estructural del cerebro antes de que ocurran pérdidas volumétricas detectables. Los biomarcadores derivados del conectoma estructural, como la eficiencia global, la longitud característica y la distribución de la fuerza nodal, posibilitan distinguir entre controles sanos, deterioro cognitivo leve y alzhéimer con alta precisión[16].

En particular, la reducción progresiva de la conectividad entre regiones temporoparietales, límbicas y frontales se correlacionó con la severidad clínica y con las etapas evolutivas de la enfermedad, reflejando una reorganización compensatoria inicial seguida de una pérdida generalizada de integración. Estos hallazgos evidencian que las métricas conectómicas permiten describir la desconexión cerebral y pueden ser útiles

como biomarcadores predictivos del curso clínico, aportando un marco cuantitativo para la monitorización individualizada y la evaluación de intervenciones terapéuticas en alzhéimer[16].

En la última década, la neuromodulación guiada por el conectoma ha emergido como un enfoque terapéutico prometedor en la enfermedad de Alzheimer, al permitir intervenir sobre redes cerebrales específicas implicadas en el deterioro cognitivo. Cheyuo et al. revisaron estudios que aplicaron tanto técnicas invasivas (DBS, estimulación cerebral profunda [*deep brain stimulation*]) como no invasivas (estimulación magnética transcraneal [TMS, *transcranial magnetic stimulation*] y estimulación transcraneal de corriente directa [tDCS, *transcranial direct current stimulation*]) dirigidas a nodos críticos del conectoma funcional, como el precúneo, la corteza cingulada posterior, el hipocampo y la red frontoparietal[17].

Los resultados mostraron mejoras modestas pero consistentes en memoria y funciones ejecutivas cuando la estimulación se focalizó en regiones integradoras dentro de la DMN, sugiriendo que la restauración parcial de la conectividad funcional puede potenciar la plasticidad neuronal y retrasar la progresión clínica. Estos hallazgos sustentan la idea de que las intervenciones basadas en el conectoma pueden optimizar la eficacia terapéutica al individualizar los protocolos de estimulación según el perfil de conectividad de cada paciente[17].

Conectoma y ataxias degenerativas

La ataxia constituye un síndrome neurológico caracterizado por la pérdida de la coordinación motora voluntaria, que se manifiesta, sucintamente, como inestabilidad de la marcha, alteraciones en la precisión de los movimientos, disartria y dificultad para mantener el equilibrio. Esta disfunción resulta de la afectación del cerebelo o de sus vías aferentes y eferentes (incluyendo los tractos espinocerebelosos, pontocerebelosos y vestibulocerebelosos), así como de conexiones corticales y troncoencefálicas que integran la planificación y ejecución motora[18].

Las ataxias pueden ser adquiridas, cuando se originan por lesiones vasculares, tóxicas, autoinmunes o infecciosas, o hereditarias, cuando derivan de mutaciones genéticas que comprometen la función cerebelosa y sus redes de comunicación. Más allá del ámbito motor, se reconoce que las ataxias también pueden involucrar alteraciones cognitivas y afectivas, reflejando la participación del cerebelo en circuitos frontocerebelosos implicados en la regulación cognitiva y afectiva[18].

En el artículo de Caligiore et al. se propone una visión integradora del cerebro donde el cerebelo, la corteza y los ganglios basales forman un sistema funcional interconectado que gestiona tanto la coordinación motora como procesos cognitivos complejos. Los circuitos cerebelo-corticales incluyen bucles cerrados que conectan regiones del cerebelo (como el núcleo dentado y los lobulillos HVIIB y HVIII) con áreas motoras, premotoras, prefrontales y parietales, lo que permite modular la ejecución motora y la planificación cognitiva[19].

Por otro lado, los circuitos cerebelo-baso-talámicos establecen conexiones bidireccionales: el cerebelo proyecta hacia el estriado a través del tálamo, y los ganglios basales (especialmente el núcleo subtalámico) envían proyecciones hacia la corteza cerebelosa por medio de los núcleos pontinos. Esta red recíproca posibilita la integración de los mecanismos de aprendizaje supervisado (cerebeloso), reforzado (ganglios basales) y no supervisado (cortical), conformando una arquitectura que sustenta desde el control motor fino hasta el aprendizaje cognitivo adaptativo y predictivo. En conjunto, estos circuitos cerebelo-corticales y cerebelo-baso-talámicos nos muestran cómo la coordinación motora y cognitiva emerge de la dinámica funcional entre estas estructuras interdependientes[19].

Diversas evidencias estructurales y funcionales respaldan que el cerebelo actúa como un nodo central dentro del conectoma global, participando en la modulación motora y, además, en procesos perceptivos, cognitivos y afectivos. La arquitectura conectómica del cerebelo, caracterizada por su enorme densidad neuronal, su microestructura repetitiva y su conectividad recíproca con amplias regiones corticales y subcorticales, lo posiciona como un *hub* integrador del cerebro predictivo[20].

Estudios de neuroimagen funcional muestran que el cerebelo mantiene acoplamientos sincrónicos con múltiples redes de alto nivel (incluyendo DMN, CEN, SN y circuitos límbicos y atencionales), facilitando la comparación constante entre predicciones internas y entradas sensoriales. Desde esta perspectiva, el cerebelo además de afinar la coordinación motora contribuye a la optimización predictiva del comportamiento y a la integración multimodal de la información, consolidándose así como un componente esencial en la dinámica global del conectoma cerebral[20].

Los estudios de rs-fMRI aplicados a las ataxias espinocerebelosas revelan un patrón complejo de hipoconectividad cerebelo-cortical acompañado de reorganización compensatoria en redes no motoras. En

general, se observa una reducción significativa de la conectividad funcional entre el cerebelo y las cortezas motoras primarias, así como con regiones de la CEN y de la DMN, lo que sugiere una alteración multisistémica de los circuitos cerebelo-cerebrales implicados tanto en la ejecución motora como en las funciones neurocognitivas[21-23].

Paralelamente, varios estudios describen aumentos de conectividad en la red de atención dorsal y en áreas temporo-parietales, interpretados como intentos de plasticidad funcional compensatoria frente a la degeneración cerebelosa progresiva. En el caso de la SCA6, además de la hipoconectividad cerebelo-frontal, se ha documentado una pérdida de eficiencia global en la arquitectura funcional, asociada con déficits ejecutivos y visuoespaciales[24].

De modo análogo, la ataxia de Friedreich presenta una reorganización interna del cerebelo con reducción de la eficiencia y conectividad intracerebelosa, particularmente en el vermis VIII y Crus I-II, correlacionada con alteraciones cognitivas y de memoria de trabajo[25]. En conjunto, la evidencia de fMRI sugiere que las ataxias espinocerebelosas comprometen redes cerebrales distribuidas además de alterar los circuitos motores clásicos, configurando un modelo de disconexión funcional cerebelo-cerebral donde el déficit motor coexiste con la disfunción cognitiva emergente.

Más allá de la red motora clásica, los estudios de conectividad funcional por fMRI en ataxias cerebelosas han demostrado la afectación de múltiples redes cerebrales de orden superior, revelando el carácter global del compromiso conectómico. En las ataxias hereditarias, particularmente en las SCA2, SCA3 y en la ataxia de Friedreich, se evidencia una marcada disrupción de la CEN (vinculada al control ejecutivo y la integración sensoriomotora) y de la DMN, cuya hipoconectividad se asocia con déficit atencionales, lentitud cognitiva y alteraciones mnésicas[21-23,25].

Asimismo, la DMN y la SN muestran en varios estudios un aumento compensatorio de conectividad, interpretado como un intento de reorganización funcional ante la pérdida de eficiencia cerebelosa. En las formas degenerativas como la SCA6 y la MSA-C, se han descrito reducciones en la modularidad global y la eficiencia de integración en redes frontocerebelosas y límbicas, sin evidencia consistente de hiperconectividad adaptativa[24,26].

Por su parte, las ataxias adquiridas, ejemplificadas en la alteración conectómica inducida por alcohol, muestran una desregulación dinámica de la DMN y la CEN, con fluctuaciones inestables entre estados cerebelo-corticales que sugieren una disfunción más funcional que estructural[27]. En conjunto, estos hallazgos sustentan que la ataxia compromete un sistema multinodal interconectado, en el que la disfunción motora emerge como la manifestación más visible de una desorganización de redes cerebrales amplias que integran movimiento, cognición y emoción.

Los hallazgos de Reumers et al. sugieren que los síntomas cognitivos y afectivos observados en pacientes atáxicos pueden explicarse por la disrupción de redes cerebelo-corticales y cerebelo-límbicas dentro del conectoma cerebral. Su metaanálisis, que integró 129 estudios con más de 3.000 pacientes, permite interpretar que los trastornos cerebelosos comprometen múltiples dominios cognitivos más allá de la tríada clásica del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso, incluyendo velocidad de procesamiento, lenguaje (especialmente la fluencia verbal) y cognición social (teoría de la mente y reconocimiento emocional)[28].

Estas alteraciones reflejan la participación del cerebelo en circuitos funcionales que conectan los lóbulos posteriores y vermianos con regiones prefrontales, temporales y parietales, así como con estructuras subcorticales del sistema límbico y los ganglios basales. Dichas redes sostienen la regulación emocional, la flexibilidad cognitiva y la planificación conductual, de modo que su disfunción produce enlentecimiento cognitivo, aplanamiento afectivo y dificultades en la interpretación social[28].

Así, el conectoma cerebeloso emerge como un sustrato explicativo fundamental de los síntomas cognitivo-afectivos en la ataxia, apoyando la noción del cerebelo como integrador de la coordinación motora, emocional y mental[28].

Comparación conectómica entre la enfermedad de Alzheimer y las ataxias

Tanto el alzhéimer como las ataxias cerebelosas podrían conceptualizarse hoy como síndromes de red, en los que la degeneración neuronal se manifiesta como una disrupción del conectoma estructural y funcional, más que como el daño aislado de una región específica. En ambos trastornos, la pérdida de modularidad y la reducción de la eficiencia de la red coexisten con fases iniciales de hiperconectividad compensatoria, interpretadas como intentos del cerebro por mantener la integración funcional frente al deterioro estructural.

Las diferencias y similitudes en el compromiso de redes, síntomas y propagación del daño, se presentan de forma comparativa entre la enfermedad de Alzheimer y las ataxias cerebelosas en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de las características conectómicas entre la enfermedad de Alzheimer y las ataxias cerebelosas

Aspectos	Alzhéimer	Ataxias	Comentario conectómico
Redes primarias afectadas	DMN, CEN, SN	Redes cerebelo-corticales y cerebelo-límbicas	Diferentes puntos de inicio, vulnerabilidad compartida del conectoma
Inicio de la disfunción	Redes cognitivas de alto orden	Redes motoras y cerebelo-baso-talámicas	Diferente jerarquía funcional del deterioro
Síntomas principales	Déficits de memoria, juicio, orientación y regulación emocional	Alteración de: coordinación motora, equilibrio y planificación motriz; síntomas cognitivos y afectivos secundarios	Patrón de disfunción distribuida según redes interdependientes
Patrón de propagación	De redes cognitivas hacia motoras	De redes motoras hacia cognitivas	Evidencia de desintegración topológica del conectoma
Eficiencia de la red	Reducción de eficiencia global, fragmentación de *hubs*	Reducción de eficiencia global, desorganización funcional de nodos cerebelo-corticales	Disrupción de la integración y segregación de redes
Compensación	Hiperconectividad compensatoria inicial en nodos residuales	Hiperconectividad compensatoria en regiones prefrontales y límbicas	Intentos de mantener la integración funcional frente al deterioro

CEN: *central executive network* (red ejecutiva central); DMN: *default mode network* (red por defecto); SN: *salience network* (red de saliencia).
Adaptada de Sporns et al.[1], Vogel et al.[4], Warren et al.[5], Bertolero et al.[8], Prescott et al.[12], Liu et al.[14], Caligiore et al.[19], Gatti et al.[20], Guo et al.[23] y Reumers et al.[28].

Perspectivas futuras

El uso de la inteligencia artificial en conectómica aplicada a la neurodegeneración está redefiniendo las posibilidades diagnósticas, pronósticas y terapéuticas de las enfermedades del sistema nervioso. La integración de algoritmos de *machine learning* y *deep learning* con datos de conectividad estructural y funcional permite detectar patrones de desorganización de red que preceden a los síntomas clínicos, posibilitando un diagnóstico preclínico más preciso en enfermedades como el alzhéimer[29].

Los modelos basados en grafos neuronales (GNN, *graph neural networks*) son especialmente prometedores, pues capturan la topología del conectoma y predicen la propagación del daño neuronal a lo largo de rutas estructurales, superando limitaciones de los métodos estadísticos tradicionales. Además, el uso de la inteligencia artificial multimodal (que combina neuroimagen, genética y datos clínicos) permite generar biomarcadores conectómicos personalizados y estimar la probabilidad de conversión de fases leves a demencia, abriendo el camino hacia una medicina de precisión en neurología[29].

La neuromodulación dirigida basada en conectómica representa un avance crucial hacia terapias de precisión en neurodegeneración. Se ha demostrado que al aplicar estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS, *repetitive transcranial magnetic stimulation*) guiada por conectómica sobre el giro angular izquierdo, un nodo clave de la DMN, mejora la memoria y el lenguaje en pacientes con alzhéimer. Las mejoras cognitivas se correlacionaron con la reorganización funcional de los subsistemas del DMN y otras redes a gran escala, lo que sugiere que la efectividad del tratamiento depende del perfil conectómico basal del paciente[30].

En paralelo, se ha demostrado que tanto la estimulación invasiva (DBS) como las técnicas no invasivas (rTMS, tDCS, ultrasonido focalizado) modulan redes centrales como DMN, SN, CEN y circuito de Papez, identificando el cingulado subgenual y la cápsula interna anterior como nodos estratégicos con conectividad transversal a todas ellas[17].

Estos hallazgos revelan que la conectómica puede guiar la neuromodulación hacia nodos con máxima influencia inter-red, optimizando así la plasticidad terapéutica. En el futuro, combinar mapas de conectividad individual con técnicas de estimulación transcraneal o ultrasonido focalizado permitiría una neuromodulación personalizada y ajustada al perfil dinámico de red de cada paciente, con potencial para ralentizar o revertir la desintegración funcional en la neurodegeneración.

La medicina de precisión basada en el conectoma ofrece un marco transformador para abordar tanto el alzhéimer como las ataxias, al permitir comprender y modular la enfermedad desde la organización dinámica de las redes cerebrales. En el alzhéimer, las métricas conectómicas estructurales y funcionales (como la

eficiencia global, la centralidad nodal y la modularidad) posibilitan la detección precoz de alteraciones subclínicas, la estratificación de subtipos y la predicción individualizada de progresión, al reflejar la propagación de la enfermedad a través de trayectorias de red específicas[4,12,14,16].

En las ataxias, el mapeo de la conectividad cerebelo-cortical y cerebelo-límbica permite identificar *hubs* vulnerables y circuitos compensatorios cuya preservación o estimulación podría guiar intervenciones personalizadas y estrategias de neurorrehabilitación basadas en circuitos[23,28].

Limitaciones y desafíos para la implementación clínica

A pesar de los recientes avances, la conectómica adolece de limitaciones técnicas, conceptuales y traslacionales que dificultan su aplicación clínica sistemática. Desde el punto de vista técnico, la reconstrucción completa del cerebro humano a resolución sináptica continúa siendo inalcanzable[31].

Aunque la microscopía electrónica tridimensional y la inteligencia artificial han ampliado considerablemente el volumen de tejido susceptible de reconstrucción, el mapeo de circuitos cerebrales de gran escala aún requiere infraestructura altamente especializada, tiempos prolongados de adquisición y una enorme capacidad de almacenamiento y procesamiento de datos, lo que restringe su disponibilidad a centros altamente especializados. Además, los algoritmos de segmentación automatizada todavía presentan errores de fusión o fragmentación de neuritas que pueden propagarse a lo largo de extensos circuitos, haciendo necesaria la validación manual y limitando la obtención de conectomas poblacionales de alta calidad[32].

Desde una perspectiva conceptual, la conectividad estructura, por sí sola, no proporciona información sobre la eficacia funcional, la plasticidad sináptica o el estado fisiológico de los circuitos, mientras que las medidas de conectividad funcional derivadas de fMRI o EEG/MEG reflejan asociaciones estadísticas entre regiones cerebrales sin demostrar conexiones anatómicas ni relaciones causales. En consecuencia, ninguna de estas aproximaciones, de forma aislada, resulta suficiente para explicar la compleja fisiopatología de enfermedades como la enfermedad de alzhéimer y las ataxias cerebelosas[31].

Asimismo, la evidencia que vincula la propagación de proteínas patológicas (Aβ, tau y α-sinucleína) con la disrupción de redes es predominantemente asociativa, por lo que aún se requieren estudios longitudinales e intervencionistas que permitan establecer relaciones causales[32].

Otro desafío importante es la limitada especificidad de los biomarcadores conectómicos y la elevada variabilidad interindividual de la arquitectura cerebral, influida por factores genéticos, ambientales, evolutivos, experienciales y relacionados con el envejecimiento. Esta heterogeneidad dificulta la definición de patrones patológicos universales y exige una rigurosa estratificación fenotípica. Paralelamente, la falta de estandarización en los protocolos de adquisición, procesamiento y análisis de datos, así como la ausencia de valores normativos ampliamente aceptados, limita la reproducibilidad y comparabilidad de los resultados entre diferentes centros y poblaciones[32].

El desarrollo futuro de la conectómica dependerá de su integración con la transcriptómica, la proteómica, la genómica y la neuroimagen funcional para construir modelos multiescala del cerebro. Sin embargo, esta convergencia requerirá mejorar la interoperabilidad entre plataformas, la reproducibilidad computacional y la validación en cohortes amplias y multicéntrica[31,32].

Solo tras superar estos desafíos la conectómica podrá consolidarse como un biomarcador robusto e incorporarse plenamente a la medicina de precisión para el diagnóstico precoz, la estratificación pronóstica y el desarrollo de terapias personalizadas en las enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones

La perspectiva conectómica ha redefinido la neurodegeneración al situarla como un proceso de desintegración y reorganización de redes más que de lesiones focales. En el alzhéimer, la propagación de proteínas patológicas sigue la arquitectura del conectoma, afectando preferentemente los nodos de alta centralidad y explicando la progresión anatómica y clínica del deterioro. En las ataxias, la desconexión de los circuitos cerebelo-corticales y cerebelo-baso-talámicos evidencia que la pérdida motora y cognitiva surge de fallos sistémicos de comunicación neuronal. Ambos modelos revelan que la vulnerabilidad y la plasticidad cerebral dependen de la topología de las redes y no de regiones aisladas. Comprender la neurodegeneración como un trastorno de red unifica enfermedades diversas bajo un principio de disrupción de redes común y orienta hacia una medicina de precisión centrada en la restauración de la conectividad funcional.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. PLoS Comput Biol. 2005;1(4):e42. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042
2. Sporns O. The human connectome: origins and challenges. Neuroimage. 2013;80:53-61. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.023
3. Mill RD, Ito T, Cole MW. From connectome to cognition: the search for mechanism in human functional brain networks. Neuroimage. 2017;160:124-39. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.060
4. Vogel JW, Corriveau-Lecavalier N, Franzmeier N, Pereira JB, Brown JA, Maass A, et al. Connectome-based modelling of neurodegenerative diseases: towards precision medicine and mechanistic insight. Nat Rev Neurosci. 2023;24(10):620-39. PMID: 37620599.
5. Warren JD, Rohrer JD, Hardy J. Disintegrating brain networks: from syndromes to molecular nexopathies. Neuron. 2012;73(6):1060-2. PMID: 22445334.
6. Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. Science. 2013;342(6158):1238411.
7. Lowe MJ, Sakaie KE, Beall EB, Calhoun VD, Bridwell DA, Rubinov M, et al. Modern methods for interrogating the human connectome. J Int Neuropsychol Soc. 2016;22(2):105-19. PMID: 26888611.
8. Bertolero MA, Yeo BTT, Bassett DS, D'Esposito M. A mechanistic model of connector hubs, modularity and cognition. Nat Hum Behav. 2018;2(10):765-77. PMID: 30631825.
9. Hajjo R, Sabbah DA, Abusara OH, Al Bawab AQ. A review of the recent advances in Alzheimer's disease research and the utilization of network biology approaches for prioritizing diagnostics and therapeutics. Diagnostics (Basel). 2022;12(12):2975. PMID: 36552984.
10. Chauveau L, Landeau B, Dautricourt S, Turpin AL, Delarue M, Hébert O, et al. Anterior-temporal network hyperconnectivity is key to Alzheimer's disease: from ageing to dementia. Brain. 2025;148(6):2008-22. PMID: 39813142.
11. Xue J, Guo H, Gao Y, Wang X, Cui H, Chen Z, et al. Altered directed functional connectivity of the hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. Front Aging Neurosci. 2019;11:326. PMID: 31866850.
12. Prescott JW, Doraiswamy PM, Gamberger D, Benzinger T, Petrella JR; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Diffusion tensor MRI structural connectivity and PET amyloid burden in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease: the DIAN cohort. Radiology. 2022;302(1):143-50. PMID: 34636637.
13. Badhwar A, Tam A, Dansereau C, Orban P, Hoffstaedter F, Bellec P. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement (Amst). 2017;8:73-85. PMID: 28560308.
14. Liu Y, Yu C, Zhang X, Liu J, Duan Y, Alexander-Bloch AF, et al. Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease. Cereb Cortex. 2014;24(6):1422-35. PMID: 23314940.
15. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. Alzheimers Res Ther. 2023;15(1):175. PMID: 37833762.
16. Mattie D, Peña-Castillo L, Takahashi E, Levman J. MRI diffusion connectomics-based characterization of progression in Alzheimer's disease. Appl Sci. 2024;14(16):7001.
17. Cheyuo C, Germann J, Yamamoto K, Vetkas A, Loh A, Sarica C, et al. Connectomic neuromodulation for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of invasive and non-invasive techniques. Transl Psychiatry. 2022;12(1):490. PMID: 36411282.
18. Hafiz S, De Jesus O. Ataxia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 23 ago 2023. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965955
19. Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, et al. Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. Cerebellum. 2017;16(1):203-29. PMID: 26873754.
20. Gatti D, Rinaldi L, Ferreri L, Vecchi T. The human cerebellum as a hub of the predictive brain. Brain Sci. 2021;11(11):1492. PMID: 34827491.
21. Hernandez-Castillo CR, Galvez V, Morgado-Valle C, Fernandez-Ruiz J. Whole-brain connectivity analysis and classification of spinocerebellar ataxia type 7 by functional MRI. Cerebellum Ataxias. 2014;1:2. PMID: 26331026.
22. Hernandez-Castillo CR, Galvez V, Mercadillo RE, Díaz R, Yescas P, Martinez L, et al. Functional connectivity changes related to cognitive and motor performance in spinocerebellar ataxia type 2. Mov Disord. 2015;30(10):1391-9. PMID: 26256273.
23. Guo J, Jiang Z, Liu X, Li H, Biswal BB, Zhou B, et al. Cerebello-cerebral resting-state functional connectivity in spinocerebellar ataxia type 3. Hum Brain Mapp. 2023;44(3):927-36. PMID: 36250694.
24. Pereira L, Airan RD, Fishman A, Pillai JJ, Kansal K, Onyike CU, et al. Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebelellar ataxia type 6 (SCA6). Hum Brain Mapp. 2017;38(6):3001-10. PMID: 28295805.
25. Tranfa M, Costabile T, Pontillo G, Scaravilli A, Pane C, Brunetti A, et al. Altered intracerebellar functional connectivity in Friedreich's ataxia: a graph-theory functional MRI study. Cerebellum. 2025;24(2):30. PMID: 39808241.
26. Ge Y, Zheng W, Li Y, Dou W, Ren S, Chen Z, et al. Altered brain volume, microstructure metrics and functional connectivity features in multiple system atrophy. Front Aging Neurosci. 2022;14:799251. PMID: 35663568.
27. Abdallah M, Zahr NM, Saranathan M, Honnorat N, Farrugia N, Pfefferbaum A, et al. Altered cerebro-cerebellar dynamic functional connectivity in alcohol use disorder: a resting-state fMRI study. Cerebellum. 2021;20(6):823-35. PMID: 33655376.
28. Reumers SFI, Bongaerts FLP, de Leeuw FE, van de Warrenburg BPC, Schutter DJLG, Kessels RPC. Cognition in cerebellar disorders: What's in the profile? A systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2025;272(3):250. PMID: 40047904.
29. Ogut E. Graph-theoretical mapping of cortical and subcortical network alterations in preclinical neurodegeneration. Discov Neurosci. 2025; 20:14.
30. Chen HF, Sheng XN, Yang ZY, Shao PF, Xu HH, Qin RM, et al. Multi-networks connectivity at baseline predicts the clinical efficacy of left angular gyrus-navigated rTMS in the spectrum of Alzheimer's disease: a sham-controlled study. CNS Neurosci Ther. 2023;29(8):2267-80. PMID: 36942495.
31. Helmstaedter M. Synaptic-resolution connectomics: towards large brains and connectomic screening. Nat Rev Neurosci. 2026;27(2):101-20.
32. Gupta R. Network-centric perspectives on neurodegeneration: mechanisms, biomarkers, and therapeutic pathways. Brain Netw Disord. 2026;2(1):17-25.

Kranion

PERMANYER

Check for updates

NEUROHUMANIDADES

¿Fue el castigo de Loki una neuralgia del trigémino?

Was Loki´s punishment a trigeminal neuralgia?

Alfredo Puy-Núñez

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, España

Resumen

La neuralgia del trigémino es una entidad caracterizada por episodios recurrentes de dolor de gran intensidad y una considerable carga de comorbilidad asociada que, pese a haber acompañado a la humanidad durante siglos, se encuentra llamativamente infrarrepresentada en las manifestaciones culturales. Los mitos, un intento de explicación precientífica del mundo natural y de la sociedad humana, son el sustrato de diversas representaciones artísticas, y en ellos también se reflejan la salud y la muerte. Este trabajo analiza un episodio notable de la mitología nórdica, el castigo del dios Loki por su papel en el asesinato de Baldr y en el advenimiento del Ragnarök. La revisión del relato recogido en las fuentes literarias disponibles junto a otras representaciones, su cotejo con el diagnóstico de la neuralgia de trigémino según la vigente Clasificación Internacional de las Cefaleas en su tercera edición (CIC-3) y el análisis desde la perspectiva de otras disciplinas permiten concluir que el castigo de Loki semeja una neuralgia del trigémino y cumple con los criterios de la CIC-3 para esta, por lo que podría constituir una de las primeras descripciones desde el mundo de la mitología y el arte de esta entidad.

Palabras clave: *Cefalea. Neuralgia del trigémino. Literatura. Loki. Mitología nórdica.*

Abstract

Trigeminal neuralgia is a condition characterized by recurrent episodes of severe pain and a considerable burden of associated comorbidity that, despite having afflicted humankind for centuries, remains strikingly underrepresented in cultural expression. Myths, as pre-scientific attempts to explain the natural world and human society, have provided the substrate for numerous artistic representations, in which health and death are also reflected. This paper examines a remarkable episode from Norse mythology: the punishment of the god Loki for his role in the murder of Baldr and in the events leading to Ragnarök. A review of the account preserved in the available literary sources, together with other representations of the episode, its comparison with the diagnostic criteria for trigeminal neuralgia established in the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), and its analysis from the perspective of other disciplines support the conclusion that Loki's punishment resembles trigeminal neuralgia and fulfils the corresponding ICHD-3 criteria. It may therefore constitute one of the earliest descriptions of this disorder in the realms of mythology and art.

Keywords: *Cephalalgia. Trigeminal neuralgia. Literature. Loki. Norse mythology.*

Correspondencia:
Alfredo Puy-Núñez
E-mail: alfredo.puy.nunez@sergas.es

Fecha de recepción: 27-08-2026
Fecha de aceptación: 27-09-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000137

Disponible en internet: 09-11-2026
Kranion. 2026;21(3):132-138
www.kranion.es

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Los mitos son un producto cultural de su época en los cuales se trata de dar respuesta a diversas cuestiones existenciales, tales como el origen del mundo o los fenómenos naturales. Podría decirse, en suma, que son la visión del mundo de una comunidad, que dan sentido y razón a la totalidad de lo existente. En ellos, a veces con fines didácticos o justificativos, se ven también reflejados el orden social o las actividades humanas y, por supuesto, la enfermedad y la muerte[1].

La cefalea es uno de los principales motivos de consulta en neurología, atención primaria y urgencias[2]. Posiblemente acompañe a la humanidad desde el momento en que un ser posee el conocimiento de su propia existencia y la consciencia de sus síntomas[3], si bien no podemos tener una certeza precisa al carecer de una documentación verbal, escrita o representativa que lo atestigüe fehacientemente, como sí ocurre en etapas posteriores de la historia de la humanidad. Ya en el papiro de Ebers, que se basa en textos que datan aproximadamente del 1550 a.C., se recogen remedios para la cefalea unilateral[4]. La neuralgia del trigémino, descrita en la parte III, epígrafe 13.1.1, de la Clasificación Internacional de las Cefaleas en su tercera edición (CIC-3)[5], es una afección cuyos reportes más antiguos se atribuyen a Areteo de Capadocia en el sigo II d.C.[6]. El galeno francés Nicholas André la denominó *tic douloureux* en 1756[7], diferenciándola de otros dolores faciales. En 1773, John Fothergill hizo una descripción detallada de esta neuralgia como una afección dolorosa de la cara con episodios súbitos[8] que recuerda poderosamente al castigo de Loki. Es un dolor grave y limitante que afecta a la calidad de vida y asocia un mayor riesgo de ansiedad, depresión y suicidio[9], aunque su menor frecuencia poblacional ha hecho que sea infrarrepresentada en las artes con respecto a otras cefaleas como la migraña[10].

La tradición precristiana escandinava nos ha llegado de manera fragmentada, en su mayor parte de fuentes no primarias, con los sesgos de una visión local correspondiente al área noruega e islandesa y de un tiempo posterior a su vigencia como parte de la vivencia social[11]. Era ya un recuerdo o testimonio para una comunidad que aún disponía de, al menos, cierto grado de conocimiento de esta. Uno de los más prominentes ases (las deidades principales de su panteón, residentes en Ásgard al servicio de Odín, el más noble y poderoso de ellos) es Loki, dios de la mentira, la astucia, la artimaña y el disfraz[12]. Su trayectoria incluye un largo historial de acciones impulsivas, imprudentes, malévolas y potencialmente catastróficas para sus pares e incluso para sí mismo, que culminan en su papel protagónico como planificador de la muerte del buen dios Baldr y como agente efector que impide la única posibilidad de corrección de un acto tan terrible. Este será el evento que inicia la cascada de sucesos que culminan en el fin de los dioses y la destrucción del universo, tal y como fue profetizado por la vidente.

Para tratar el episodio mitológico del castigo del dios Loki que ocupa el objeto de este estudio se analiza su documentación con base en tres fuentes escritas: el *Gylfaginning* (*El engaño de Gylfi*), texto atribuido a Snorri Sturluson (1179-1241) que data aproximadamente de 1225; la *Völuspá* (*La profecía de la vidente*), poema de la Islandia pagana probablemente de finales del siglo X o muy principios del XI, y *Lokasenna* (*Los sarcasmos de Loki*), poema satírico ya en la época cristiana, que se burla de los antiguos dioses.

Método

Lectura crítica de los poemas *Völuspá, Gylfaginning* y *Lokasenna*. Para el primero se recurre a la traducción al castellano y anotaciones de Rafael García Pérez[13] sobre el texto recogido tanto en el *Codex Regius* (siglo XIII) como en el *Hauksbók* (siglo XIV), versiones ambas con diferencias tanto en el número de estrofas (63 frente a 59, respectivamente) como en la composición y orden de estas. Para la traducción, el autor toma como base el texto del *Codex Regius* (al ser más completo) y la edición crítica de Gísli Sigurdsson de 1999[14], añadiendo anotaciones al margen sobre las diferencias más significativas con respecto al *Hauksbók*. Ello permite respetar la unidad de cada texto, a diferencia de otros autores que realizan una fusión de ambos para mostrar una versión «más completa» y cercana a una posible «versión original». Esto último no deja de ser una entelequia, por la misma naturaleza del mito, que no es un relato inicial que se deforma o erosiona con el tiempo, sino un discurso que se va construyendo mediante la adición, supresión o modificación de elementos a lo largo de personas en distintos lugares y momentos. Para los otros dos se recurre a la traducción de Enrique Bernárdez[15]. Este autor se ha basado para el *Gylfaginning* en la *Edda de Snorri* en su versión de Anne Holtsmark y Jón Helgason[16], y para *Lokasenna* en la versión de Gustav Neckel de la Edda poética[17].

El castigo de Loki en los textos

La *Völuspá* es una composición que recurre a numerosas elipsis, dado que el auditorio de la época ya era conocedor de los pormenores y no era necesario plantear grandes aclaraciones o digresiones a un relato que, por otra parte, y ateniéndonos a su lógica interna, es el de la revelación de alguien que *sabe*, la vidente, a un iniciado deseoso de *saber más*, Odín. Esto implica tanto obviar información básica como sugerir, más que explicitar, el conocimiento mistérico. En él se recoge sucintamente el lugar y el modo en que se contiene a Loki, y su triste acompañamiento por su fiel y leal esposa Sigyn (estrofa 34).

En el que sería el último banquete de Loki con los ases (*Lokasenna*, estrofas de la 49 a la 51), al cual no fue invitado, Skadi, hija de gigantes que en su momento había pretendido casarse con el difunto Baldr, le anticipa su castigo. En respuesta, Loki afrenta a Skadi jactándose de su papel autorial en la muerte del padre de esta, y ella le avisa de que le alcanzará su odio. El poema finaliza con el dios abandonando la cena tras dirigir diversas injurias, acusaciones y maldiciones a los asistentes del banquete.

En el capítulo 50 del *Gylfaginning* se realiza un relato más pormenorizado en el que se desgrana la huida de Loki tras el banquete y su posterior captura, encierro y contención. Loki es atado a las piedras con los intestinos de su hijo y, así inmovilizado, Skadi amarra sobre él una serpiente venenosa para que, desde esa posición, su veneno le gotee en la cara. Sigyn está a su lado recogiéndolo en una jarra. Cuando esta se llena y se marcha a vaciarla, el dolor que le produce el veneno que cae sin impedimento en su cara le hace retorcerse de tal manera que tiembla toda la tierra. Todo este relato se reproduce de manera esquemática en el epílogo en prosa que cierra el poema *Lokasenna*.

De la información de los tres textos podemos extraer el siguiente relato: por su crimen contra Baldr, Loki es castigado por los ases a yacer atado con las entrañas de su hijo a una roca, sobre la cual se haya una serpiente de cuyas fauces gotea un veneno, que al caer sobre su cara le produce un terrible acceso de dolor. Su esposa Sigyn se encuentra a su lado recogiendo el veneno en un recipiente para evitar su sufrimiento, pero cuando este se llena debe apartarlo para vaciar el contenido. En ese momento el veneno toca su rostro, causando una agitación por el dolor tan intensa, violenta y desesperada que origina terremotos.

Otras descripciones artísticas del castigo de Loki

Los textos empleados recogen una tradición oral más antigua y que posiblemente ha sufrido varias modificaciones a lo largo del tiempo. Dado lo irrecuperable de la narrativa oral, resulta de gran interés contar con el apoyo de otras fuentes de información que contextualicen y confirmen los elementos narrativos. En este caso, afortunadamente, además de los tres textos citados que convergen en un mismo relato, disponemos de otras representaciones artísticas[18]. En la famosa *Piedra de Ardre VIII*, una estela pictórica de Gotland (Suecia) fechada entre el siglo VIII y el IX, anterior por tanto a nuestros textos, puede apreciarse en un panel localizado a nivel inferior derecho a una persona yaciendo en un *ormgardr*, un recinto cerrado rectangular cubierto con serpientes (Fig. 1). Dos figuras femeninas se hallan en pie, una de ellas aferra la cola de una serpiente y se correspondería con Skadi colocándola sobre la cara del dios; la otra se aleja de la escena portando un recipiente en su mano más elevada y se trataría de Sigyn, disponiéndose a vaciar el veneno.

Sigmund Oehrl[18] postula que la escena del pozo de serpientes de la estela *Klinte Hunninge I*, hallada también en Gotland y que data de principios del siglo VIII e identificada con el rey Gunnar del ciclo de Sigurd (el Sigfrido de Richard Wagner), sería en realidad el castigo de Loki. Se basa en la representación de la figura con caracteres femeninos que no encajarían con los atributos del héroe, pero sí se corresponderían con la ambisexualidad del dios, capaz de cambiar de especie y sexo, de concebir como padre y como madre y de amamantar, como se explicita en los textos de referencia[12].

En la *Cruz de Gosforth*, obra del siglo X localizada en Cumbria (Inglaterra) que combina símbolos cristianos y nórdicos como testimonio del periodo de convivencia durante la transición entre ambas culturas, puede apreciarse a Loki contenido por ataduras, con la serpiente sobre su cara y su esposa Sigyn inclinándose presta con el recipiente (Fig. 2).

La neuralgia de Loki desde la CIC-3

La CIC-3 se publicó en el primer número de *Cephalalgia* de 2018[5], exactamente 30 años después de la publicación de la primera edición[19] y 14 después de la segunda[20]. Sigue siendo la principal herramienta internacional vigente para el diagnóstico y clasificación

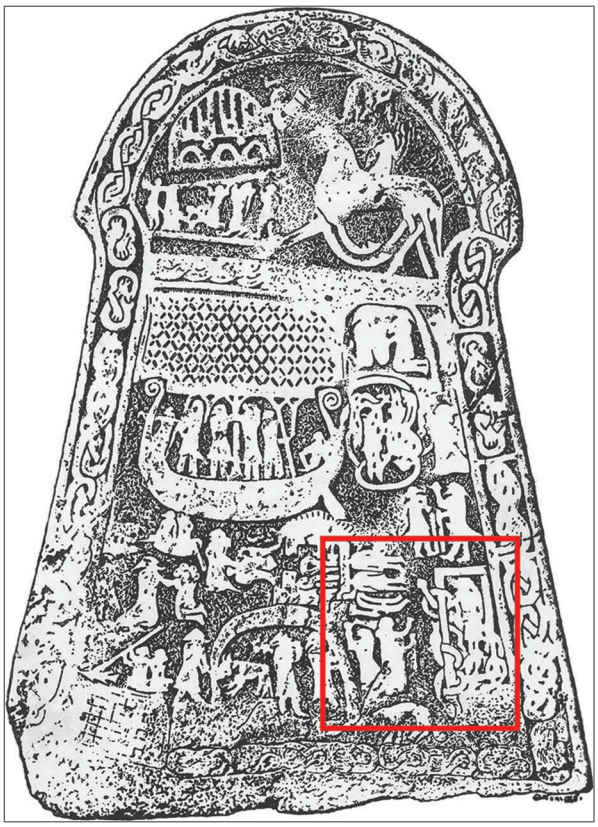


Figura 1. *Piedra de Ardre VIII.* En el área delimitada por el rectángulo rojo puede apreciarse la escena de Loki en su tormento con las figuras de Skadi y Sigyn (*dominio público*).

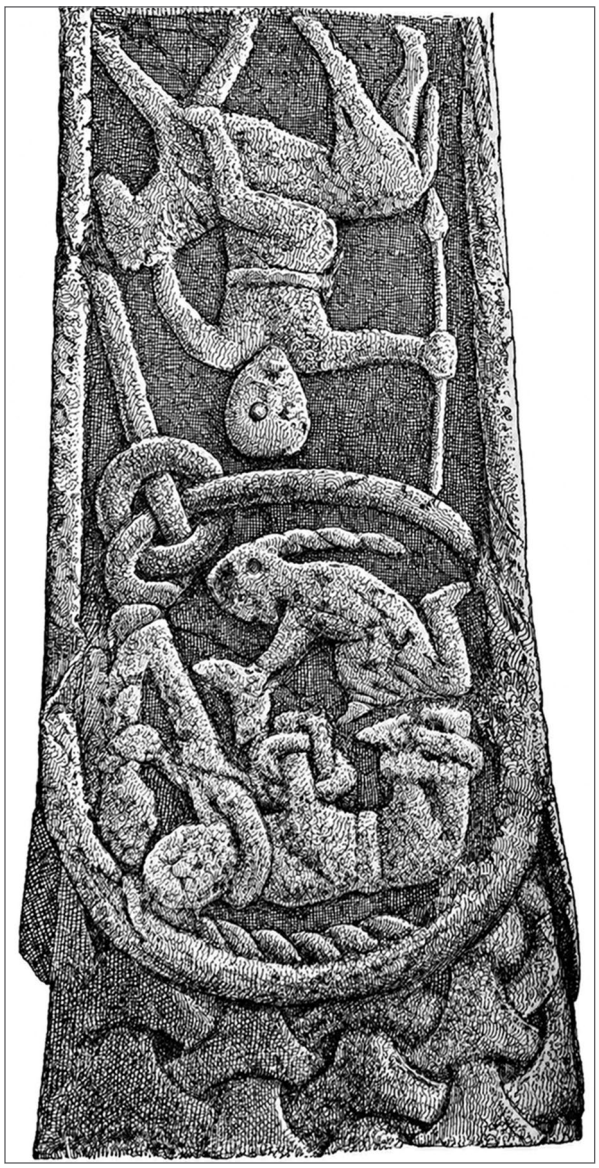


Figura 2. Detalle de la *Cruz de Gosforth,* con la serpiente sobre la cara de Loki encadenado y Sigyn inclinándose sobre él con el recipiente (*dominio público*).

de cefaleas. Se ha empleado para el diagnóstico retrospectivo de cefalea tipo migraña en el análisis de documentos históricos[21]. Dispone de una traducción validada al español.

La neuralgia del trigémino (13.1.1) es un diagnóstico clínico[22]. Se estima una prevalencia del 0,3% y una incidencia global de 12 casos por 100.000 personas/año[23]. La incidencia aumenta con la edad de manera progresiva y afecta con mayor frecuencia a mujeres (60%), algo que no contradice la representatividad del caso de Loki, como ya ha sido discutido. No se han señalado diferencias raciales y geográficas en su padecimiento, aunque sí una mayor prevalencia en pacientes con esclerosis múltiple[24], cuya frecuencia es mayor en personas de países escandinavos[25,26].

Se describe como un dolor unilateral generalmente fulgurante, breve, y de aparición y desaparición repentinos, limitado a la distribución de una o más ramas del nervio trigémino y desencadenado por estímulos exteroceptivos inocuos (contacto de aire o agua, el roce o apoyo en un punto de la zona afecta, masticación) (Fig. 3). Puede ser sin causa aparente o estar originada por otro trastorno. La duración de los paroxismos comprende desde segundos hasta dos minutos, si bien es variable en el tiempo a lo largo de la evolución y una minoría de pacientes referirán ataques de una duración en su mayoría superior a los dos minutos. Después del episodio doloroso hay un periodo refractario durante el cual no se puede desencadenar dolor (Fig. 4). En la tabla 1 se presenta una correlación entre los criterios para neuralgia del trigémino, tal como está reflejada en la CIC-3, y el castigo de Loki.

A pesar de la existencia de unos criterios diagnósticos establecidos y bien definidos, puede darse la



Figura 3. *Loki encadenado* (1908). Dibujo de William Gershom Collingwood inspirado en la escena de la *Cruz de Gosforth*. El veneno causa paroxismos de dolor al gotear (estímulo extereoceptivo) sobre la zona expuesta de la cara de Loki (*dominio público*).



Figura 4. *Loki y Sigyn* (1892). Óleo de Karl Franz Eduard von Gebhardt. Sigyn evita que el estímulo desencadene el algia facial. Durante ese intervalo de tiempo no se desencadenan nuevos paroxismos de dolor (*dominio público*).

posibilidad del error diagnóstico, tanto por sobrediagnóstico como por infradiagnóstico[27]. Algunos pacientes pueden ser desacertadamente etiquetados de neuralgia del trigémino por procesos de origen odontógeno, sinusal, oftalmológico u osteomuscular. Como ya se ha desgranado en el apartado anterior, la localización en territorio trigeminal que cursa en ataques desencadenados por un estímulo exteroceptivo permite descartar razonablemente o hacer improbables estas posibilidades en la neuralgia de Loki, y en las fuentes disponibles tampoco se identifican otros elementos que permitan sospechar hipótesis diagnósticas alternativas.

Un elemento difícil de ignorar en el relato es que el dolor es producido por la acción directa del contacto del veneno de la serpiente sobre el rostro. El veneno de serpiente es una secreción glandular compuesta por una variedad de moléculas que incluyen carbohidratos, ácidos nucleicos, aminoácidos, lípidos, péptidos y proteínas enzimáticas y no enzimáticas[28]. La piel íntegra constituye una barrera eficaz para dichos componentes, por lo que su exposición a los mismos no generaría dolor por efecto irritativo, favoreciendo la idea de un efecto exteroceptivo directo, concordante con una neuralgia del trigémino.

La neuralgia de Loki desde la mitología

Continuando con el elemento del veneno, debe señalarse que los escandinavos, debido a sus circunstancias climatológicas, solo conviven con una serpiente, la víbora común (*Vipera berus*)[29]. Esta inocula su veneno únicamente mediante mordedura. Las serpientes escupidoras de veneno se distribuyen por hábitats tropicales y subtropicales, por lo que es poco probable que los antiguos escandinavos entraran en contacto con dichos especímenes, más allá de relatos provenientes de otros pueblos. Por otra parte, no hay ninguna referencia a una posible marca o lesión en el rostro de Loki por un efecto irritante de este, ni secuela una vez consigue liberarse de su aprisionamiento para capitanear a las fuerzas destructoras del orden. Es este contexto resulta razonable valorar que el papel de ciertos seres (el término *ormr* abarcaba a criaturas desprovistas de extremidades más allá de serpientes, como gusanos corruptores de carne, sanguijuelas o incluso dragones)[30] sería alegórico o incluso justificativo de enfermedades. Está documentado el papel de reptiles, serpientes y dragones con enfermedades o remedios por su ponzoña, capaces de contaminar agua y aire extendiendo su influencia a distancia de sus guaridas,

Tabla 1. Comparativa entre la neuralgia de trigémino y el castigo de Loki. El criterio D de la CIC-3 (no atribuible a otro diagnóstico de la clasificación) se discute en el texto

Neuralgia del trigémino	Castigo de Loki
A. Dolor paroxístico facial unilateral en territorio trigeminal que cumple B y C	Una serpiente gotea veneno sobre la cara del dios, estando ambos inmovilizados, lo que delimita el área
B.1. Duración desde una fracción de segundos hasta dos minutos	El tiempo que el veneno alcanza la cara mientras se vacía y se recoloca el recipiente
B.2. Intensidad grave	La intensidad del dolor produce una agitación violenta que ocasiona seísmos
B.3. Sensación de descarga eléctrica o dolor fulgurante, punzante o agudo. Periodo refractario posterior	Dolor brusco por el veneno. Periodo de descanso libre de dolor mientras se recoge el veneno en el recipiente
C. Desencadenada por estímulos inocuos dentro del área afectada	Desencadenada por el goteo o salpicadura sobre la zona afectada

CIC-3: clasificación Internacional de las cefaleas, tercera edición.

por ejemplo, atribuyéndoseles un papel en el ictus en Galicia[31].

Algunos autores han señalado el paralelismo con otros mitos de divinidades o héroes encadenados por su desafío a los dioses, como los casos del georgiano Amirani o los griegos Prometeo[32] y Ticio[33], todos ellos condenados al encierro y a la tortura por diversos animales (águilas o buitres) que se enseñoreaban devorando sus vísceras. En el caso de Loki, es condenado por un crimen execrable, un asesinato que amenaza el orden del universo y su misma existencia con el advenimiento del Ragnarök, el fin de los dioses. Su castigo debía ser por tanto especialmente severo, y a diferencia de los otros, en lugar del consumo de un órgano que se regenera para perpetuar el sufrimiento, se le reserva una pena diferente: un dolor tan difícil de soportar como es una neuralgia del trigémino sin tratamiento.

Conclusiones

La neuralgia del trigémino es una entidad conocida desde la Antigüedad, con referencias compatibles con su descripción que se remontan al siglo II d.C. Su menor frecuencia en la población respecto a la migraña puede justificar una infrarrepresentación escrita o figurativa, cosa que a juicio de este autor es difícil de entender durante un periodo de tantos siglos, dada la gravedad y aparatosidad del cuadro neurálgico. El dolor de Loki en su castigo, con registros desde el siglo VIII d.C., recuerda poderosamente a una neuralgia del trigémino y se ajusta a los criterios de la CIC-3, por lo que podría constituir una de las primeras descripciones desde el mundo de la mitología y el arte de esta entidad.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Ökten AI. Mythology and neurosurgery. World Neurosurg. 2016;90:315-21. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.106
2. Jiménez Hernández MD, Santos Lasaosa S. Impacto sociosanitario en España de la migraña y otras cefaleas. En: García-Ramos R, Gil Navarro S, Porta Etessam J, editores. Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España. Madrid: Ediciones SEN; 2025. pp. 37-39.
3. Porta-Etessam J. Cefalea: 2.400 años de historia. En: Martín Araguz A, Fernández-Armayor Ajo V, editores. De cerebri morbis. Una historia de las enfermedades neurológicas. Barcelona: Editorial Saned; 2008. pp. 99-103.
4. García-Albea E. La neurología en los papiros médicos faraónicos. Rev Neurol. 1999;28(4):430-3. https://doi.org/10.33588/rn.2804.98391
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
6. Tekiner H. Aretaeus of Cappadocia and his treatises on diseases. Turk Neurosurg. 2015;25(3):508-12. https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.12347-14.0
7. Patel SK, Liu JK. Overview and history of trigeminal neuralgia. Neurosurg Clin N Am. 2016;27(3):265-76. https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.02.002
8. Fujimaki T. History of trigeminal neuralgia: before the era of modern treatment. No Shinkei Geka. 2024;52(1):8-11. https://doi.org/10.11477/mf.1436204872
9. Campbell JM, Caston R, Shoraka O, Rolston JD, Rahimpour S. Suicidal ideation among patients with facial pain disorders. Pain Rep. 2026;1(3):e1415. https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000001415

10. Ruiz Ezquerro JJ. Migraña y arte. Neurosciences and History [Internet]. 2025;13(3):166-80. Disponible en: https://nah.sen.es/vmfiles/vol13/NAHV13N32025166_180ES.pdf
11. Bernárdez E. Textos mitológicos de las Eddas. Madrid: Miraguano Ediciones; 2021.
12. Lanceros P. Loki: la sombra diabólica. Páginas de Filosofía [Internet]. 1999;6(8):13-29. https://revele.uncoma.edu.ar/index.php/filosofia/article/view/477
13. García Pérez R. Völuspá. La profecía de la vidente. Madrid: Miraguano Ediciones; 2014.
14. Sigurdsson G. Eddukvædi. Reykjavík: Mál og menning; 1999.
15. Sturluson S. Textos mitológicos de las Eddas. Edición de Enrique Bernárdez. Madrid: Miraguano Ediciones; 2021.
16. Sturluson S. Edda: Gylfaginning og prosafortellingene av Skáldskaparmál. Utgitt av Anne Holtsmark og Jón Helgason. Oslo: Dreyers Forlag; 1976.
17. Edda. Die Lieder des Codex Regius nebst verwandten Denkmälern. Herausgegeben von Gustav Neckel. Vol. I: Text. 3., umgearbeitete Auflauge von Hans Kuhn. Heidelberg: Carl Winter; 1962.
18. Oehrl S. Documenting and interpreting the picture stones of Gotland: old problems and new approaches. Current Swedish Archaeology. 2017;25(1):87-122. https://doi.org/10.37718/CSA.2017.15
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.
20. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalagia. 2004;24 Suppl 1:9-160. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x
21. Diri B, Piri Cinar B, Diri ZS, Bolukbasi O, Goadsby PJ, Ozge A. Migraine in the cradle of civilization: evaluating ancient Mesopotamian texts through the lens of ICHD-3. Headache. 2026;66(8):1878-89. https://doi.org/10.1111/head.70172
22. Robertson C. Cranial neuralgias. Continuum (Minneap Minn). 2021;27(3):665-85. https://doi.org/10.1212/con.0000000000000962
23. Muelle D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. Cephalalgia. 2011;31(15):1542-8. https://doi.org/10.1177/0333102411424619
24. Houshi S, Tavallaei MJ, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Mirmosayyeb O, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2022;57:103472. https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103472
25. Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF, Celius EG. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. Mult Scler. 2014;20(13):1780-2. https://doi.org/10.1177/1352458514525871
26. Alonso-Magdalena L, Carmona I Codina O, Zia E, Sundström P, Pessah-Rasmussen H. Prevalence and disease disability in immigrants with multiple sclerosis in Malmö, southern Sweden. Clin Neurol Neurosurg. 2024;240:108255. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108255
27. Muñoz Vendrell A, Ruibal Salgado M, Lozano Caballero MO, Latorre González. Neuralgia de trigémino. En: Belvís Nieto R, Irimia Sieira P, editores. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2026. Madrid: Editorial UFV; 2026. pp. 323-358.
28. Munawar A, Ali SA, Akrem A, Betzel C. Snake venom peptides: tools of biodiscovery. Toxins (Basel). 2018;10(11):474. https://doi.org/10.3390/toxins10110474
29. Bringsøe H, Ophus KH, Sørensen P. Very long northern vipers *Vipera berus* from Norway. The herpetological Bulletin. 2021;156:45-6. https://doi.org/10.33256/hb156.4546
30. Lasota K. The holy serpent: snakes in the old norse worldview. Zoophilologica. 2021;2(8):1-10. http://doi.org/10.31261/ZOOPHILOLOGICA.2021.08.04
31. Pías-Peleteiro, JM, Blanco M, Arias M, Castillo J. Interpretación popular del ictus en la Galicia antigua: el mito del dragón. Rev Neurol. 2011;52(9):555-60. https://doi.org/10.33588/rn.5209.2010577
32. Chikhladze N. Artistic interpretations of Prometheus in Ancient, European and Georgian Literature. Bibliotekarz Podlaski Ogólnopolskie Naukowe Pismo Bibliotekoznawcze I Bibliolociczne. 2024;63(2):9-17. https://doi.org/10.36770/bp.911
33. Arjona Pérez M. Mito, iconografía, culto y utilidad de un malhechor. El gigante Ticio entre Eubea y Grecia Continental. Arys: Antigüedad, religiones y sociedades. 2023; 21:393-428. https://doi.org/10.20318/arys.2023.7354